

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Министерство образования Российской Федерации
Алтайский государственный технический университет
Бийский технологический институт

Р.Ю. Митрофанов, В.П. Севодин

СТРАТЕГИЯ ПЛАНИРОВАНИЯ СИНТЕЗА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Часть 1

АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Учебно-методическое пособие по курсу
«Методы синтеза лекарственных средств»
для студентов специальности «Биотехнология»

Барнаул 2001

УДК 547+54.057

Митрофанов Р.Ю., Севедин В.П. Стратегия планирования синтеза органических соединений. Часть 1. Ароматические соединения. Учебно-методическое пособие по курсу «Методы синтеза лекарственных средств» для студентов специальности «Биотехнология».

Алтайский гос. техн. ун-т, БТИ – Бийск.
Из-во Алт. гос. техн. ун-та. –2001.-120с

Учебно-методическое пособие представляет собой теоретическое руководство по курсу «Методы синтеза органических соединений». В нем излагаются основы органического синтеза, рассматриваются реакции различных типов, дается концепция ретросинтетического анализа.

Основной задачей пособия является развитие у студентов навыков в планировании синтеза сложных органических молекул и, в частности, лекарственных средств. Пособие направлено на закрепление знаний, полученных при изучении органической химии, снабжено большим количеством примеров.

Рекомендовано для студентов специальности «Биотехнология» дневной и вечерней форм обучения, а также будет интересно аспирантам специальности «Органическая химия».

Рассмотрено и одобрено на
заседании кафедры
«Биотехнология».
Протокол № 36 от 07.06.2001.

Рецензент: с.н.с. ФНПЦ «Алтай» Вандель Александр Павлович

© БТИ АлтГТУ, 2001

ВВЕДЕНИЕ

Подготовка специалистов в области органического синтеза вообще и биоорганического в особенности требует ознакомления студентов с основами “конструирования” органических молекул.

Это один из увлекательнейших разделов органической химии, который, к сожалению, практически не освещен в химической литературе, издававшейся на русском языке. Довольно редкие издания в этой области, на наш взгляд, не могут быть рекомендованы в качестве учебного пособия для студентов по ряду причин: 1) как правило, авторы приводят в качестве иллюстраций достаточно сложные примеры достижений выдающихся синтетиков; 2) попытки сгруппировать материал по типам реакций и общности механизмов также следует считать неудачными; 3) совсем плохо выглядят попытки ввести элементы использования ЭВМ при планировании синтезов.

На наш взгляд, выдающейся книгой, в которой с поразительной и подкупающей простотой изложен ретросинтетический подход к планированию синтезов, является книга Стюарта Уоррена (Stuart Warren) "Organic Synthesis: The Disconnection Approach", перевод первых десяти глав которой и предлагается в качестве учебного пособия.

Мы сочли возможным и необходимым сделать практически дословный перевод этого издания и расширили его в части, касающейся синтеза ароматических соединений, дополнением, в котором изложили методы защиты ароматических С–Н связей. При этом мы постарались, на сколько нам это удалось, сохранить дух и стиль изложения оригинала.

Объем материала соответствует лекционному курсу “Методы синтеза лекарственных средств”, излагающемуся в течение одного семестра.

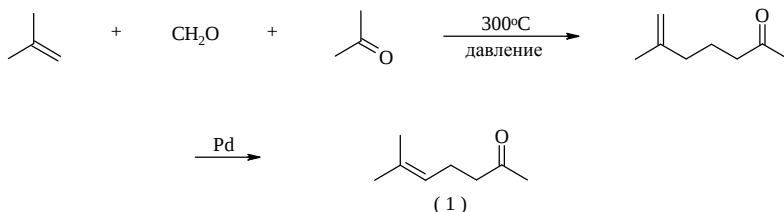
Авторы приносят благодарность Юрию Александровичу Осину за перевод книги и Александру Павловичу Ванделю за критические замечания.

ГЛАВА 1

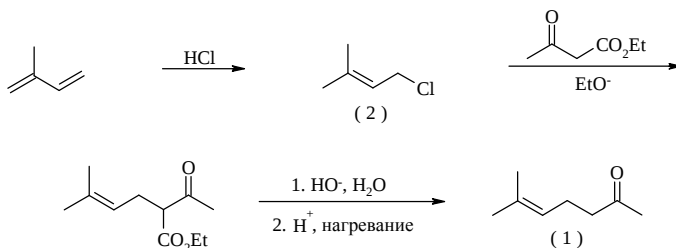
МЕТОД РАСЧЛЕНЕНИЯ

Эта книга скорее должна помочь вам в проектировании ваших собственных синтезов, чем рассказать о синтезах, придуманных другими. При этом книга содержит множество примеров работы других химиков, поскольку обучение на конкретном примере играет важную роль как в данном случае, так и вообще. Данная глава определяет общую схему, которой нужно придерживаться с тем, чтобы детали синтезов не волновали вас так же сильно, как общий, базовый метод.

Кетон (1) является важным промышленным соединением, выпускаемым большим тоннажем из дешевых исходных веществ² и используется для производства витамина А и некоторых ароматизирующих и душистых веществ.



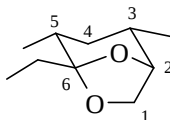
Высокие давление и температура неудобны в обычной лаборатории, и в этом случае проще воспользоваться более простым, хотя и более длинным способом³, в котором в качестве интермедиата используется (2). Этот путь также достаточно короток, использует дешёвые исходные вещества и даёт хорошие выходы на каждой стадии.



Как же исследователи подбирали такие пути? Методы получения такой простой молекулы, как (1), содержащей всего восемь атомов углерода, вероятно, обязывали в большей степени к исчерпывающему знанию надёжных химических реакций и их механизмов, чем к какому-либо поэтапному анализу. В аналитическом методе знание химических реакций и их механизмов также сохраняет свою “жизненную”

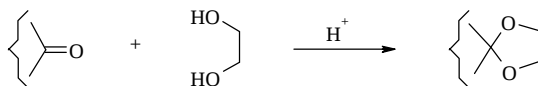
важность, так как в синтезах неизвестных молекул велико значение использования известных реакций.

Синтез следующей целевой молекулы (3) вряд ли удастся представить так же просто, как предыдущей. Её значительно более сложная структура требует более изощрённого подхода.



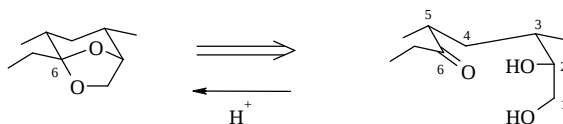
(3)

Мультистриатин (3) является одним из феромонов жука-короеда вяза. Это летучее соединение, выделяемое девственной самкой жука, когда она обнаруживает хороший источник пищи - дерево вяза. Жуки самцы, которые переносят грибок, вызывающий болезнь Нидерландского вяза, привлекаются феромоном, после чего дерево заражается и погибает. Мультистриатин можно было бы использовать для ловли жуков и, следовательно, этим предотвращать распространение болезни, но выделение достаточных количеств этого соединения из жуков бесперспективно. Его необходимо синтезировать. При анализе структуры мы видим, что С6 имеет две одинарные связи с атомами кислорода. То есть мы *распознаём* ацетальную *функциональную группу*. Ацетали (4) могут быть получены по надёжной реакции из карбонильных соединений и спиртов.



(4)

Двигаясь в обратном направлении, мы *расчленяем* ацеталь, используя символ $\Rightarrow$ для обозначения процедуры обратной стадии синтеза, и выявляем (5) как промежуточное соединение, из которого может быть получен требуемый ацеталь (3).

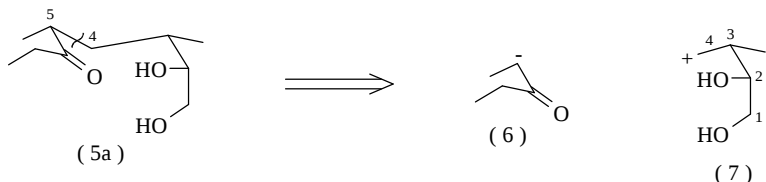


(3)

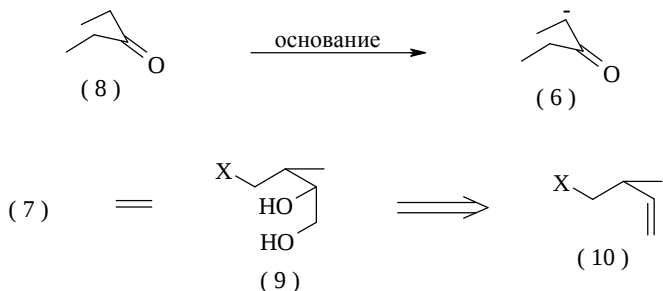
(5)

Чтобы получить (5), мы, несомненно, должны будем соединить два более простых фрагмента вместе с образованием простой С - С связи. Но вопрос! Какой связи? Связь С4 - С5 является хорошим выбором, потому что она соединяет симметричный кетон (6) с остатком молекулы. Следовательно, мы можем расчленить эту связь (5а), нанося символ

расчленения ” ~ “ поперёк связи и используя наш значок $\Rightarrow$. Перед написанием фрагментов мы оцениваем синтетическую стадию, соответствующую данному расчленению. Кето-группа в (6) может стабилизировать анион, поэтому, для того чтобы произошло взаимодействие, (7) должен быть катионом.



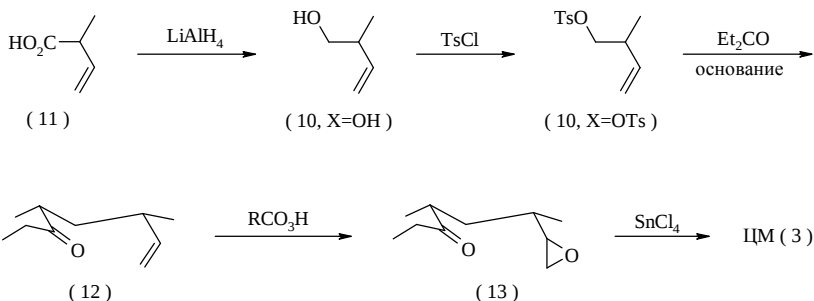
Анион (6) можно получить при взаимодействии кетона (8) с основанием, однако не существует столь же простого способа получения катиона на атоме C4 фрагмента (7). Решение сводится к тому, чтобы связать C4 с хорошей уходящей группой, получив (9) ($X = \text{Br}$ и т.д.) в качестве законченного фрагмента.



Кетон (8) доступен, а вот (9) необходимо получить. И вновь мы должны с помощью анализа устанавливать, что (9) содержит 1,2-диольную функциональную группу, получаемую гидроксированием алкена (10). Эта реакция известна и надёжна.

При планировании этого синтеза одна группа учёных решила⁴ использовать спирт (10) ($X = \text{OH}$), поскольку он уже до этого был получен из кислоты (11), а в качестве уходящей группы использовать тозилат (= толуол-*п*-сульфонат). Теперь синтез можно записать в прямом направлении. При проведении синтеза, (12) гидроксировали надкислотой и обнаружили, что эпексид (13) давал мультистриатин непосредственно под действием кислоты Льюиса.

Синтез



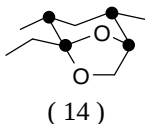
ШАБЛОН ДЛЯ ПРОЕКТИРОВАНИЯ СИНТЕЗА*

Анализ

- Распознавание функциональных групп в целевой молекуле.
- Расчленение методами, соответствующими известным и надёжным реакциям.
- Повторение процедуры а) и б) для полученных фрагментов с целью получения доступных исходных соединений.

Синтез

- Пишем план, соответствующий анализу, дополняя его написанием реагентов и условий.
- Модифицируем план в соответствии с неожиданными неудачами или успехами, достигнутыми на практике в лаборатории.



Только что описанный синтез мультистриатина имеет одну значительную проблему: не было сделано ни одной попытки проконтролировать стереохимию у четырёх хиральных центров (• в 14), и как результат этого получена смесь стереоизомеров. Лишь природный изомер (14) привлекает жука, и в настоящее время разработан стереоселективный синтез (см. глава 12). Следовательно, мы должны добавить стереохимию к списку важнейших знаний, которыми должен владеть химик-органик для эффективного планирования синтеза. Вот этот список:

- Понимание механизмов реакций.

* Мы будем использовать такой шаблон на протяжении всей книги.

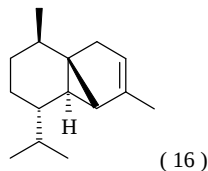
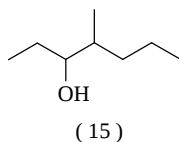
2. Практическое знание надёжных реакций.

3. Принятие во внимание того, что некоторые соединения легко доступны.

4. Понимание стереохимии.

Эта книга покажет вам, как использовать эти вспомогательные знания в приложении к органическому синтезу, используя базовую схему, приведённую выше. Не беспокойтесь, если ваши вспомогательные знания слабы. В каждой главе все четыре аспекта (1 - 4 см. выше) будут обсуждаться, где это необходимо, и, таким образом, ваши вспомогательные знания будут постоянно увеличиваться.

Жук-короед вяза выделяет три соединения в своей феромонной смеси: мультистриатин (14), спирт (15) и α -кубебен (16). Вначале мы будем рассматривать простые молекулы, такие как (15). Потом мы приблизимся к природному мультистриатину и, наконец, к завершению книги, к молекулам, таким же сложным, как, например, α -кубебен.



Соединения, с которыми мы встретились в этой главе, кетон (1) и мультистриатин (3), неоднократно получались различными методами. Синтез – это творческая наука, и не существует “правильных” или “самых лучших” синтезов для любой молекулы. В этой книге, как правило, дан только один синтез для каждой целевой молекулы. Возможно, вам удастся предложить более короткий, более стереохимически контролируемый, более гибкий синтез с более высоким выходом, в общем, более удачный синтез, чем те, которые уже опубликованы. Если так, то время, проведенное за чтением этой книги, было потрачено вами с большой пользой.

ГЛАВА 2

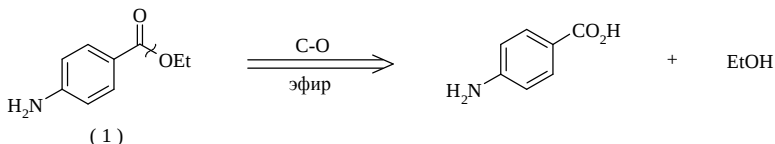
БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ: СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Мы начнём с ароматических соединений, так как связь, которая должна быть расчленена, практически всегда является связью, соединяющей ароматическое кольцо с остатком молекулы. Всё, что нам необходимо решить – где и когда производить расчленение и какие конкретно исходные вещества использовать. Мы будем использовать в этой главе такие методологические термины, как расчленение, взаимопревращение функциональной группы (ВФГ) и синтон.

Расчленение и ВФГ

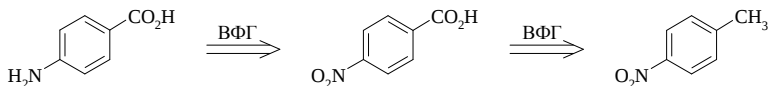
Расчленение – это формальный процесс, обратный синтезу, и мы расчленяем лишь тогда, когда знаем надёжный метод синтеза. При планировании синтеза местного анестетика бензокаина* (1) мы знаем, что эфиры получаются из спиртов и кислот, следовательно, можем записать С–О-расчленение. Обычно расчленения будут маркироваться, чтобы показать мотив их выполнения.

Бензокаин: Анализ 1



Теперь напрашивается самое простое решение: отделить CO_2H - и NH_2 -группы от ароматического кольца, но мы не знаем ни одной хорошей реакции, соответствующей таким расчленениям. Следовательно, мы должны сначала произвести *взаимопревращение функциональных групп* (ВФГ), чтобы заменить эти функциональные группы на другие, которые позволят провести расчленение. Ароматические кислоты можно получить окислением метильных групп, а аминогруппы – восстановлением нитрогрупп. Это можно записать следующим образом.

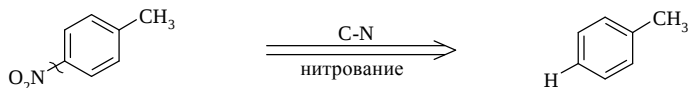
Анализ 2



Теперь отчленение нитрогруппы рационально, так как мы знаем, что нитрование толуола протекает легко, а сам толуол доступен.

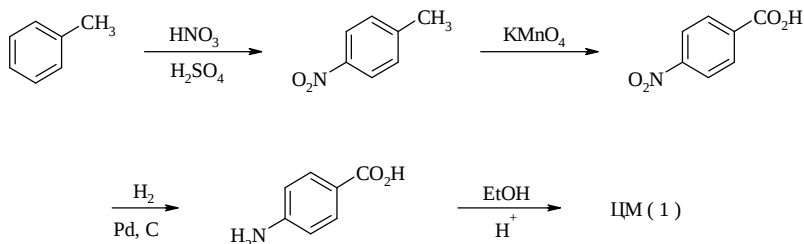
* В России принято название анастезин.

Анализ 3



Это придаёт анализу законченный вид, и теперь мы можем записать синтез с предполагаемыми реагентами. Вам не следует стремиться к точному предсказанию реагентов и условий синтеза, так как недостаточно сведущий химик-органик не сможет сделать этого без тщательного изучения литературы. Достаточно знать тип требуемого реагента, а в книге, в свою очередь, будут даны действительные реагенты и условия, чтобы помочь расширить ваши знания, акцентируя внимание на важных деталях, относящихся к условиям проведения синтеза.

Синтез⁵

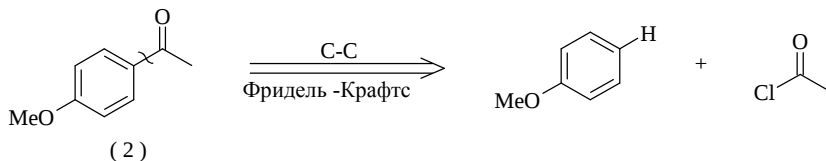


Эти стадии можно было бы провести и в другой последовательности (например, поменять местами последние две); решения такого рода составляют часть *стратегии* и обсуждаются в главе 3.

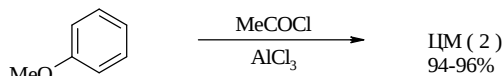
Синтоны

Другое полезное расчленение соответствует реакции Фриделя-Крафтса, которую можно использовать в синтезе соединения (2) - душистого вещества цветов боярышника. Это одностадийный синтез из доступного эфира.

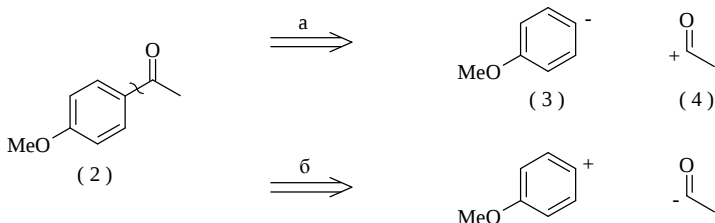
Анализ



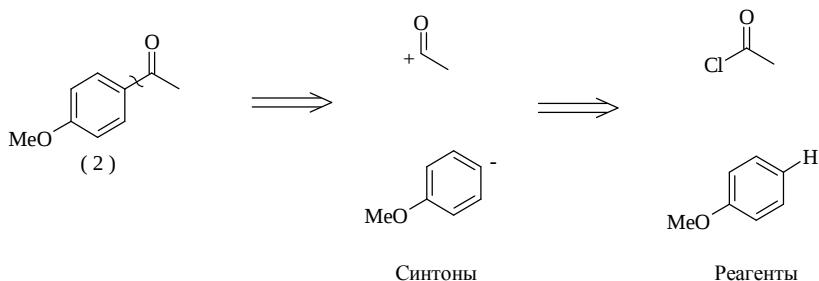
Синтез ⁶



В обоих случаях, как в этой реакции, так и в нитровании, использованном нами для получения бензокаина, реагент, который атаковал бензольное кольцо, является катионом: MeCO^+ в реакции Фриделя–Крафтса и NO_2^+ при нитровании. Когда мы расчлняем связь с ароматическим кольцом, мы обычно предполагаем такой тип реакции и, следовательно, мы можем выбрать не только какую именно связь надо разрушить, но и как это сделать на электронном уровне. В данном случае мы записываем вариант (а) и никак не (б), так как ароматическое кольцо ведёт себя как нуклеофил, а хлорангидрид кислоты – как электрофил.



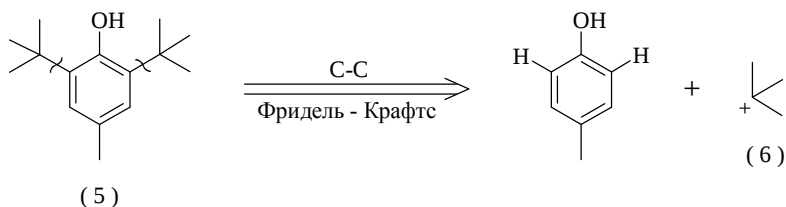
Такие фрагменты, как (3) и (4) являются *синтонами* – то есть воображаемыми фрагментами, которые либо образуются реально в ходе реакции, либо нет, но помогают нам решить, какие реагенты использовать. В данном случае синтон (4) образуется в действительности, в отличие от (3), и является интермедиатом в синтезе. Когда анализ завершён, синтоны должны быть заменены *реагентами* для практического использования. Для анионного синтона реагентом часто является соответствующий углеводород – для катионного синтона реагентом часто является соответствующий галогенид.



Алкилирование по Фриделю–Крафтсу также является полезной реакцией, особенно при использовании третичных галогенидов, так что

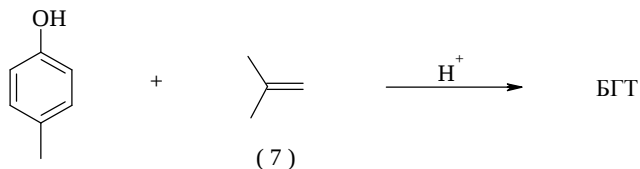
первым расчленением для БГТ* (5) могут быть удалены третичные бутильные группы.

БГТ: Анализ



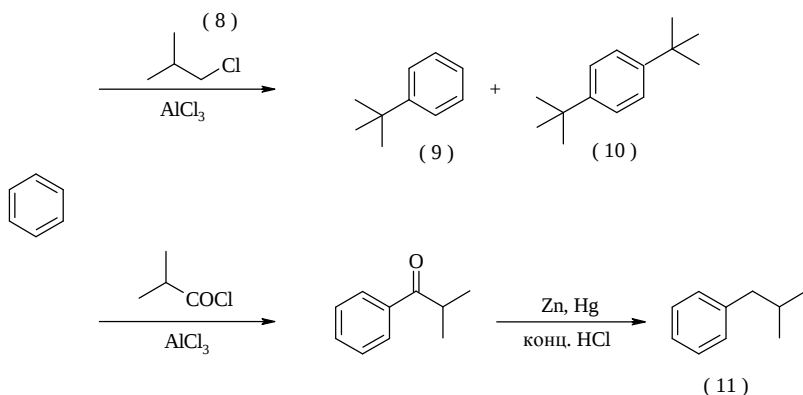
В качестве реагентов для трет-бутилкатиона (6) мы можем использовать как трет-BuCl с AlCl_3 , так и легкодоступный алкен (7) с протонной кислотой.

Синтез⁷



Полиалкилирование, выгодное в данном случае, может быть неудобным при алкилированиях по Фриделю-Крафтсу, так как возможна перегруппировка первичных алкилгалогенидов. Так, алкилгалогенид (8) даёт смесь соединений (9) и (10) при взаимодействии с бензолом, и если мы хотим получить соединение (11), то мы должны использовать такое ацилирование по Фриделю-Крафтсу, которое позволяет обойти подобные затруднения, а затем восстановить карбонильную группу⁸ (см. глава 24).

* Бутилированный гидрокситолуол - антиоксидант, используемый в пищевых продуктах под названием дибунол, используется как лекарственное средство.



Если мы пожелаем присоединить всего один атом углерода для синтеза ароматических альдегидов, то мы не сможем использовать HCOCl , поскольку он не существует в природе. Одним из самых надёжных методов является хлорметилирование⁹ с CH_2O и HCl , дающее CH_2Cl -группу, которую затем можно окислить до CHO (ВФГ). Важное душистое соединение пиперональ (12) можно получить таким способом. Другие методы присоединения одного углеродного атома с функциональной группой приведены в таблице 2.1.

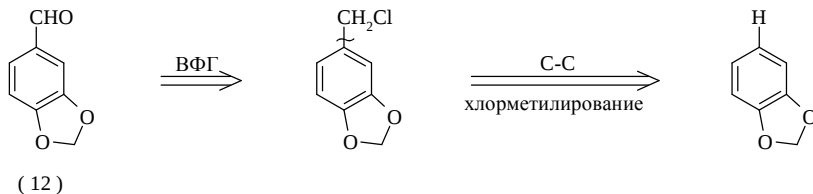
Таблица 2.1 – Одноуглеродные электрофилы^a для ароматических синтезов

X	РЕАГЕНТ	РЕАКЦИЯ
CH_2Cl CHO	$\text{CH}_2\text{O} + \text{HCl} + \text{ZnCl}_2$ $\text{CHCl}_3 + \text{OH}^-$	Хлорметилирование Реймер – Тиман ^б
	$\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}-\text{OPOCl}_2$ ($\text{Me}_2\text{NCHO} + \text{POCl}_3$) $\text{CO} + \text{HCl} + \text{AlCl}_3$ $\text{Zn}(\text{CN})_2 + \text{HCl}$	Вильсмайер – Хаак Формилирование Гаттерман – Кох Гаттерман

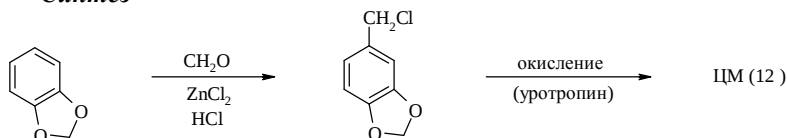
^aСмотри также реагенты Гриньяра в главе 10

^бЛишь для фенола ($\text{R} = \text{OH}$): *орто*-продукт является предпочтительным

Пиперональ: Анализ



Синтез¹⁰



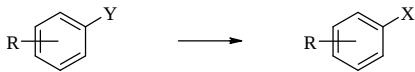
Когда требуются гетероатомы, соединённые с ароматическим кольцом, то нитрование даёт NO₂-группу, а галогенированием вводят Cl и Br непосредственно (OR и I в основном вводятся через нуклеофильное замещение). Таблица 2.2 даёт надёжные реагенты для этих и некоторых других синтонов в ароматических синтезах.

Таблица 2.2 – Реагенты для ароматического электрофильного замещения

СИНТОН	РЕАГЕНТ	РЕАКЦИЯ
R ⁺	RBr + AlCl ₃ ROH + H ⁺ Алкен + H ⁺	Алкилирование по Фриделю-Крафтсу ¹¹
RCO ⁺	RCOCl + AlCl ₃	Ацилирование по Фриделю-Крафтсу ¹²
NO ₂ ⁺	HNO ₃ + H ₂ SO ₄	Нитрование
Cl ⁺	Cl ₂ + FeCl ₃	Хлорирование
Br ⁺	Br ₂ + Fe	Бромирование
⁺ SO ₂ OH	H ₂ SO ₄	Сульфирование
⁺ SO ₂ Cl	ClSO ₂ OH	Хлорсульфирование
ArN ₂ ⁺	ArN ₂ ⁺	Азосочетание

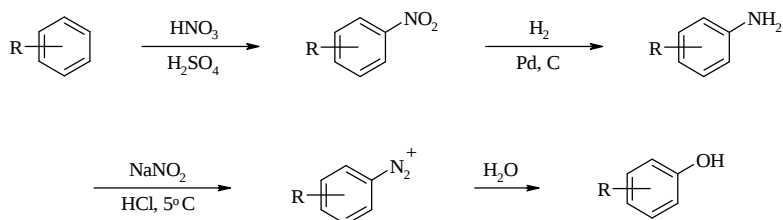
Другие боковые цепи в ароматическом кольце лучше всего получать через процедуру ВФГ вышеописанных продуктов. В таблице 2.3 приведены некоторые примеры.

Таблица 2.3 – Ароматические боковые цепи через ВФГ

		
Y	X	РЕАГЕНТ
восстановление –NO ₂	–NH ₂	H ₂ , Pd, C Sn, конц. HCl
–COR	–CH(OH)R	NaBH ₄
–COR	–CH ₂ R	(напр,) Zn/Hg, конц. HCl См. таблицу 24.1
окисление –CH ₂ Cl	–CHO	уротропин
–CH ₂ R	–CO ₂ H	KMnO ₄ ; K ₂ Cr ₂ O ₇ , H ₂ SO ₄
–CH ₃		
–COR	–OCOR	RCO ₃ H
замещение –CH ₃	–CCl ₃	Cl ₂ , PCl ₅ ¹³
–CCl ₃	–CF ₃	SbF ₅ ¹³
–CN	–CO ₂ H	HO [–] , H ₂ O

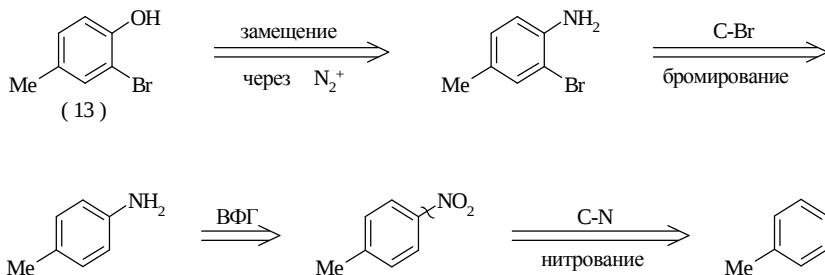
НУКЛЕОФИЛЬНОЕ АРОМАТИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Итак, мы рассмотрели присоединение катионных синтонов к ароматическому кольцу, однако подходящие для синтона RO⁺ реагенты недоступны. Если мы пожелаем присоединить атом кислорода к ароматическому кольцу, то мы должны использовать альтернативный подход и присоединять реагенты анионного типа RO[–] к ароматическому соединению с соответствующей уходящей группой. Это и есть нуклеофильное ароматическое замещение, и лучше всего оно протекает, когда уходящей группой является N₂ (соли диазония). Последовательность синтеза такова: нитрование, восстановление, диазотирование и замещение.



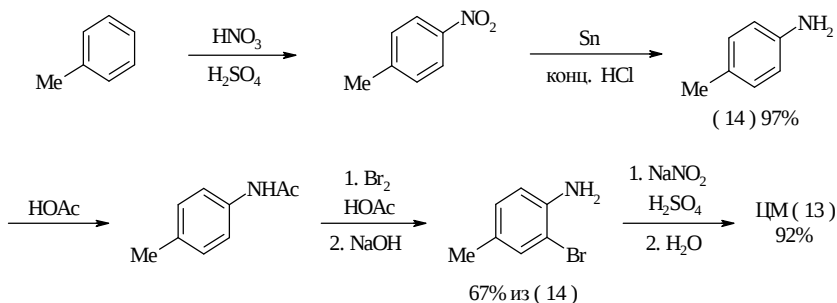
Таким способом может быть проанализирован синтез фенола (13), в ходе которого превращается OH в NO₂. Бром можно присоединить как к амину, так и к фенолу, но амин даёт более хороший контроль (моно- и дизаменение).

Анализ



На практике амин был защищён в виде амида с целью предотвратить бромирование во второе *орто*-положение.

Синтез¹⁴

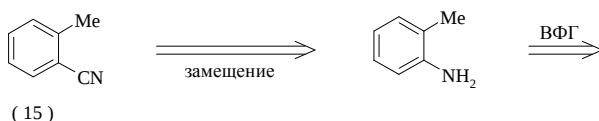


Некоторые нуклеофилы (к примеру CN⁻, Cl⁻, Br⁻) лучше всего присоединяются в виде производных Cu(I) – перечень этих и некоторых других нуклеофилов приведен в таблице 2.4. Ароматический цианид (15) лучше всего расчленил таким способом.

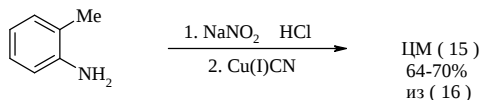
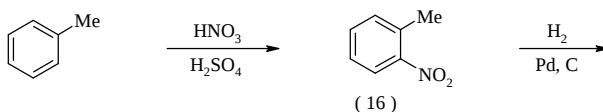
Таблица 2.4 – Ароматические соединения, получаемые нуклеофильным замещением солей диазония

$\text{ArNH}_2 \xrightarrow{\text{HONO}} \text{ArN}_2^+ \xrightarrow{\text{Z}^-} \text{ArZ}$	
Z	РЕАГЕНТ
HO RO CN Cl Br I Ar H	H ₂ O ROH Cu(I)CN Cu(I)Cl Cu(I)Br KI ArH H ₃ PO ₂ или EtOH/H ⁺

Анализ

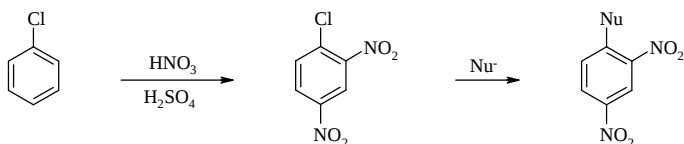


Синтез¹⁵



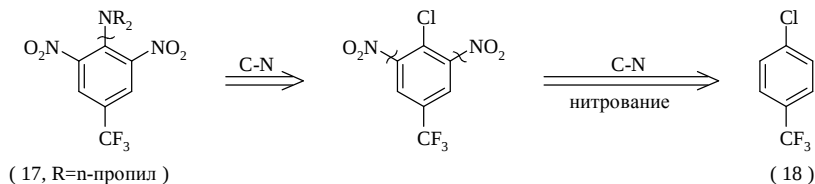
НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ГАЛОГЕНИДОВ

Прямое замещение галогена в ароматическом кольце возможно лишь в том случае, если в *орто*- и *пара*-положении имеются нитро- группы или другие электроноакцепторные группы. Обычно эти соединения легко получают нитрованием:

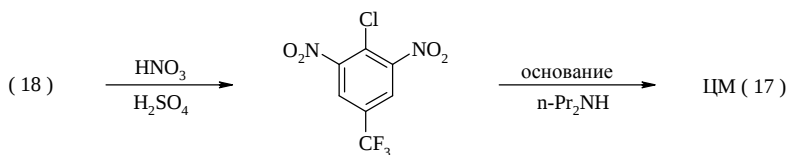


Ранее производимые компанией Lilley гербициды, такие как трифлуралин В (17), являются хорошими кандидатами для получения по такому методу. Аминогруппу можно присоединить нуклеофильным замещением галогена, а нитрогруппы ввести прямым нитрованием. Синтез исходного вещества (18) обсуждается в главе 3.

Трифлуралин В: Анализ



Синтез¹⁶

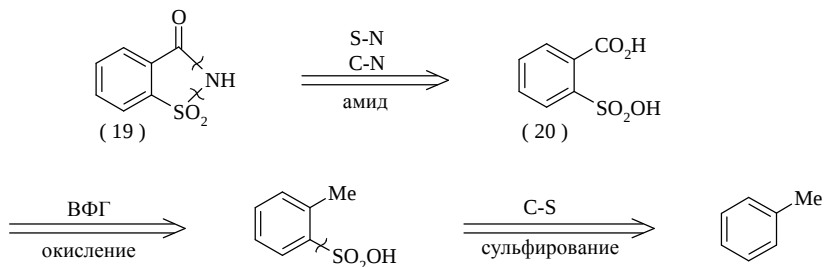


Смеси орто и пара продуктов

На практике образуется смесь, которую необходимо разделить, чтобы получить необходимый изомер. В других случаях реакции, которые дают смеси продуктов, лучше всего обойти, однако ароматическое замещение настолько легко выполнить, что разделение изомеров приемлемо, особенно если это первая стадия синтетической цепочки. Желательно, чтобы реакция, которую проводят для получения в большом масштабе нужного изомера, давала другой изомер, который после разделения смеси можно использовать для других целей.

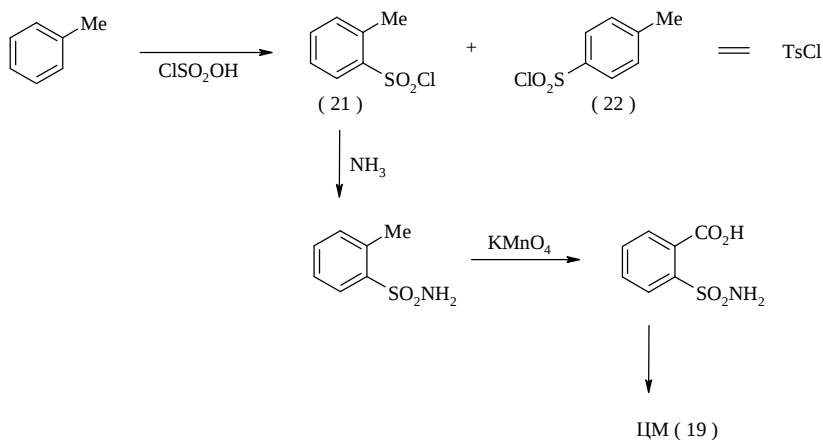
Таким образом, получают сахарин (19) с учётом вышесказанных требований. Расчленение имида даёт дикислоту (20), которая может быть получена через ВФГ из толуол-орто-сульфокислоты.

Сахарин: Анализ



На практике, для большей быстроты получают сразу сульфонил-хлорид (21), минуя кислоту, а затем отделяют его от *para*-соединения. Завершение синтеза проводится стандартно.

Синтез¹⁷



Сахарин производится в большом количестве, следовательно, образуется много *para*-толуолсульфохлорида, и он достаточно дешёв. Это та причина, по которой тозилная группа - настолько популярная уходящая группа у химиков-органиков (см. глава 4).

Проблема *орто-пара* смесей и другие подобные стратегические вопросы в ароматических синтезах являются предметом следующей главы.

Методологические термины метода расчленения

Целевая молекула (ЦМ) – молекула, которую нужно синтезировать.

Анализ или ретросинтетический анализ – процесс “разрушения” целевой молекулы до доступных исходных веществ посредством процедуры ВФГ или расчленения.

ВФГ (взаимопревращение функциональной группы) – процесс превращения одной функциональной группы в другую посредством замещения, присоединения, элиминирования, окисления или восстановления, а также обратная этому операция, используемая в анализе.

Расчленение – операция, обратная синтетической реакции. Воображаемое расщепление связи с целью “разрушить” молекулу до возможных исходных веществ.

⇒ – символ, обозначающий расчленение или процедуру ВФГ.

*Синтон** – идеализированный фрагмент, обычно катион или анион, появляющийся в результате расчленения. Синтон может быть, а может и не быть интермедиатом реакции, соответствующей данному расчленению.

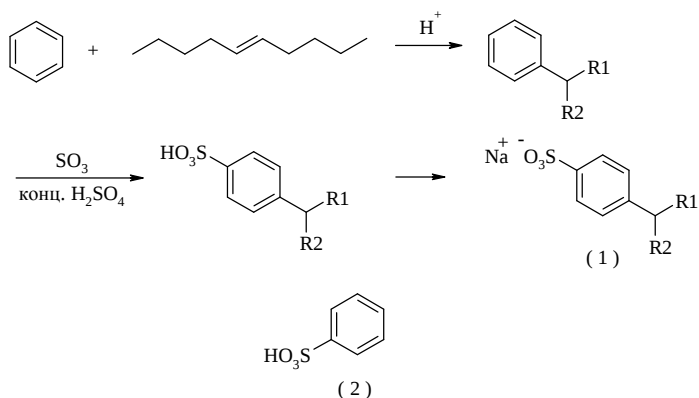
*Реагент** – соединение, которое используется на практике и соответствует данному синтону. Таким образом, MeI является реагентом для синтона Me⁺.

ГЛАВА 3

СТРАТЕГИЯ I: ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ

Наряду с учебными главами, наподобие последней, будут встречаться стратегические главы, подобно этой, в которой рассматриваются некоторые вопросы, имеющие в большей степени отношение к общему плану, чем к какой-то индивидуальной реакции. Используя в качестве примера ароматические соединения, в этой главе мы рассмотрим вопрос последовательности, в которой должны проводиться реакции.

* Некоторые химики используют термин "синтон", подразумевая используемый в органической химии реагент



Дезинфицирующие средства, обычно используемые в наши дни, содержат натриевые соли сульфоновых кислот, таких как (1). В промышленности их получают¹⁸ в две стадии из бензола, используя реакцию Фриделя-Крафтса и затем сульфирование. Вопрос состоит в том, почему порядок проведения реакций такой, а не другой? Алкильная группа является электронодонорной, что облегчает сульфирование. Обратная последовательность через сульфоновую кислоту (2) была бы очень затруднительна при проведении синтеза, так как SO_2OH является сильной электроноакцепторной и, следовательно, дезактивирующей группой. Вторым фактором, определяющим именно такой порядок проведения стадий, является то, что алкильная группа – *орто*-/para-ориентант (при подобных реакциях она даёт только *para*-продукт по причине своих размеров). Тогда как SO_2OH группа является *мета*-ориентантом и давала бы другой продукт.

При выборе последовательности проведения реакций мы должны принимать во внимание оба эти взаимосвязанные фактора (они суммированы в таблице 3.1), а мы, руководствуясь этим, можем вывести несколько общих указаний.

Указания для выбора последовательности проведения реакций

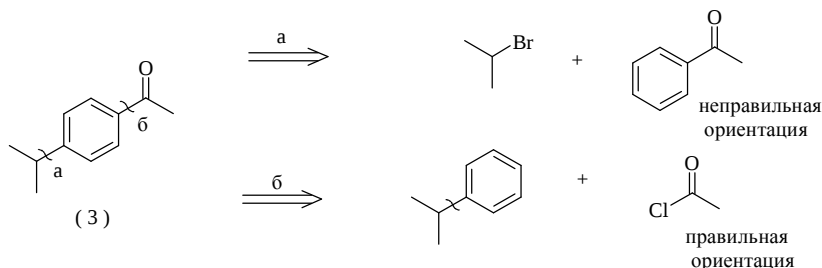
Указание 1

Учитывать взаимосвязь между группами при поиске групп, которые ориентируют в нужное положение. Самый верный путь сделать это – расчленив все группы по очереди и затем посмотреть, можно ли обратной реакцией достичь правильной ориентации.

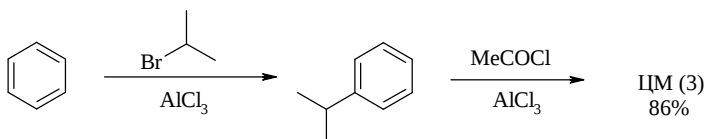
Анализ кетона с фиалковым запахом (3) можно было бы провести двумя возможными первичными расчленениями. Путь (б) приводит к

исходным соединениям, которые будут реагировать, давая требуемую ориентацию, тогда как путь (а) неприемлем, поскольку кето-группа является *мета*-ориентантом. Последовательность проведения синтеза показана ниже.

Анализ



Синтез¹⁹



Указание 2

Если есть выбор, то в первую очередь расчлняем (то есть присоединяем в синтезе последним) наиболее электроноакцепторный заместитель. Такой заместитель будет оказывать дезактивирующее воздействие, следовательно, если его ввести раньше, это может вызвать трудности при введении других заместителей.

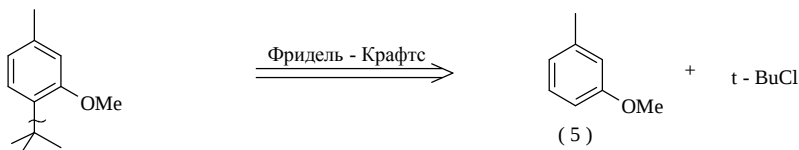
Амбровый мускус (4), синтетический мускус, который служит для усиления и увеличения стойкости запаха парфюмерных композиций, является ароматическим соединением с пятью заместителями в бензольном кольце. Нитрогруппы являются самыми электроноакцепторными, следовательно, мы можем отчлнить их в первую очередь.

Мускус амбровый: Анализ 1



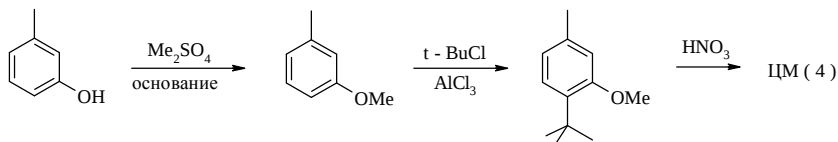
Мы могли бы ввести как Me, так и t-Bu-группу путём алкилирования по Фриделю-Крафтсу. OMe-группа является сильным *o,p*-ориентантом, так что разумно отчленить лишь t-Bu (указание 1).

Анализ 2



Исходное соединение (5) представляет собой метиловый эфир легкодоступного *мета*-крезола, который легко получить взаимодействием последнего с любым метилирующим агентом. Часто для этого используется диметилсульфат.

Синтез^{20,21}



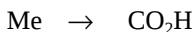
Только эксперимент может показать, будет ли давать алкилирование по Фриделю-Крафтсу t-Bu группу в *орто*- или *пара*-положении относительно метокси-группы!

Указание 3

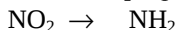
Если в ходе синтеза проводится ВФГ, это может изменить ориентирующий эффект данной группы, и тогда другие заместители можно вводить либо до, либо после ВФГ, исходя из условий задачи.

Вот некоторые примеры:

o,p-ориентант *m*-ориентант

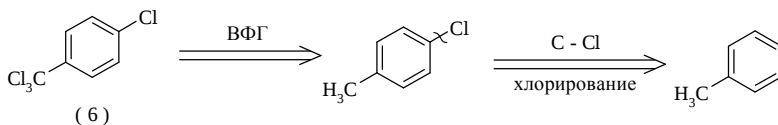


m-ориентант *o,p*-ориентант



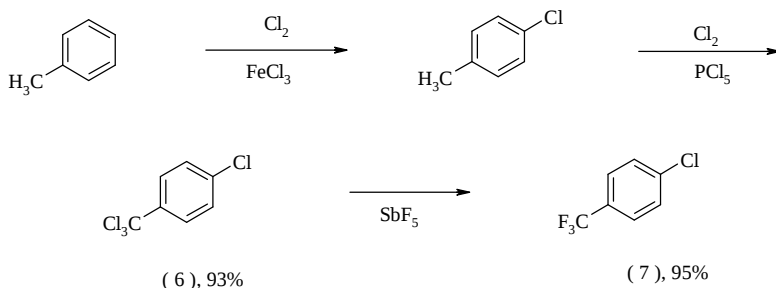
Очевидно, что синтез соединения (6) включает хлорирование как кольца, так и метильной группы (ВФГ). CCl_3 – *m*-ориентант, поэтому мы должны провести ВФГ перед расчленением арилхлорида.

Анализ



Синтез, проведённый для получения соединения (7), проходит с хорошим выходом.

Синтез¹³



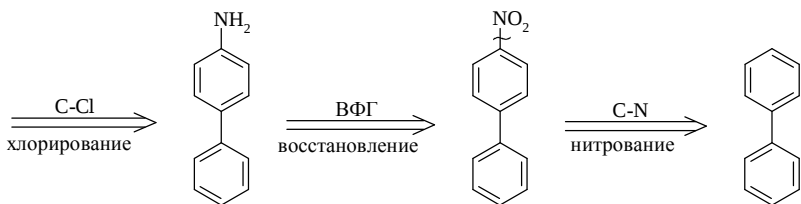
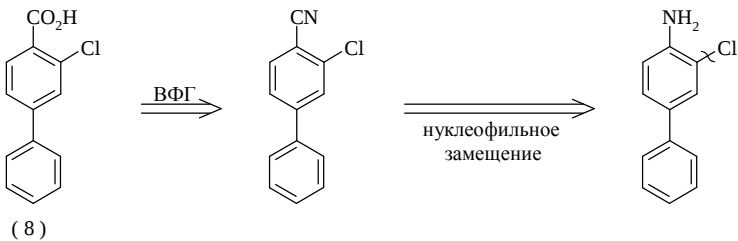
Указание 4

Многие группы можно ввести нуклеофильным замещением солей диазония (см. глава 2), получаемых из аминов. Можно рекомендовать введение других групп на стадии самого амина, так как аминогруппа – сильный *o,p*-ориентант.

Кислота (8) была получена в Hull университете²² с целью изучения поведения её жидких кристаллов (жидкие кристаллы используются в цифровых дисплеях). Второе бензольное кольцо является *o,p*-ориентантом, следовательно, чтобы ввести хлор в нужное положение

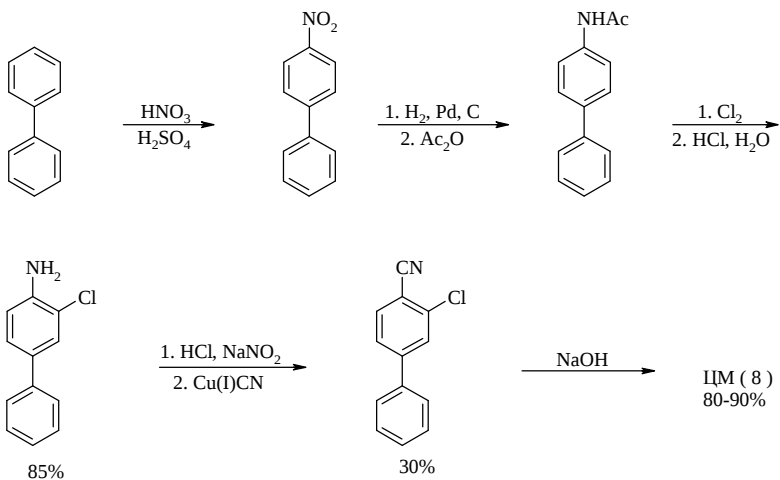
ние, мы должны заменить CO_2H -группу более сильной *o,p*-ориентирующей группой, чем Ph. Очевидным выбором является аминогруппа.

Анализ



В синтезе необходимо будет проацилировать аминогруппу, чтобы предотвратить перехлорирование (см. глава 2).

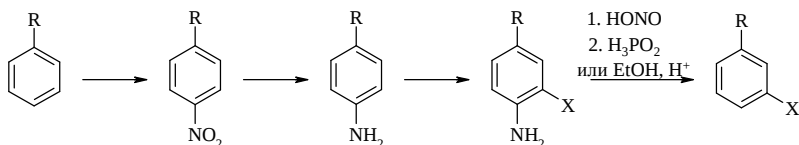
Синтез^{22,23}



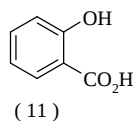
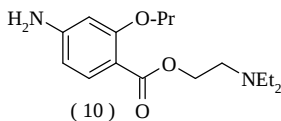
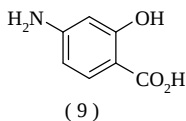
Указание 5

Наивно полагать, что можно решить некоторые трудные проблемы, такие как присоединение двух *o,p*-ориентирующих групп в т-

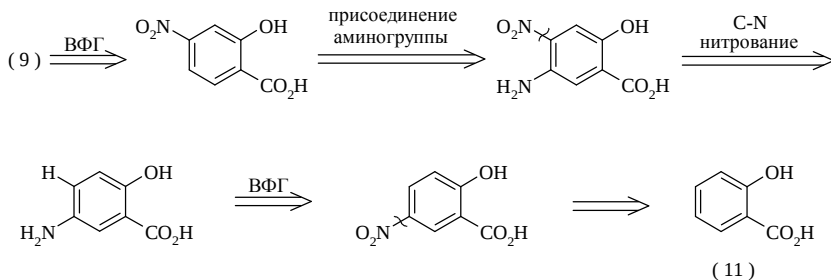
положение друг по отношению к другу. “Ориентирующая” аминогруппа присоединяется и используется для проведения требуемой ориентации, а затем удаляется путём диазотирования и восстановления.



Кислота (9) используется для синтеза ряда местных анестезирующих средств¹⁰, таких как пропоксикаин (10). Аминогруппа не может быть введена путём нитрования салициловой кислоты (11), так как атом кислорода будет направлять замещение в *o,p*-положение и давать не тот изомер. Проблема может быть решена путём умышленного получения не того изомера, который нужен, с последующим его нитрованием.

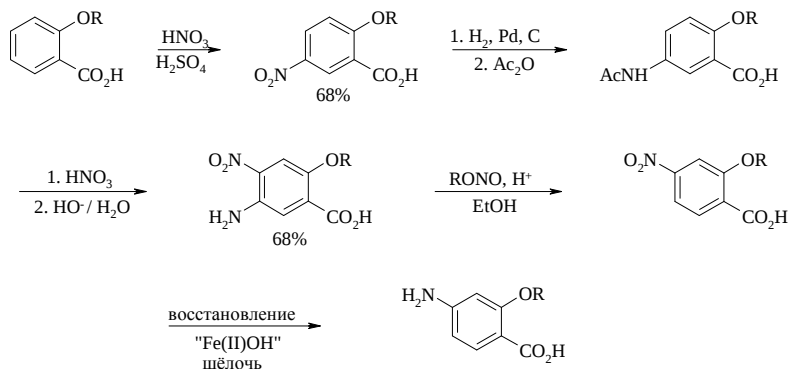


Анализ



На практике целесообразно ввести алкильную группу вначале, с целью защиты гидроксильной группы.

Синтез²⁵



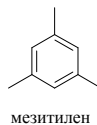
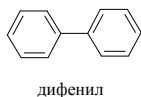
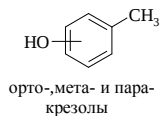
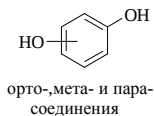
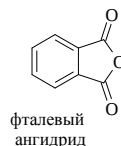
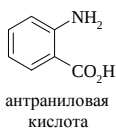
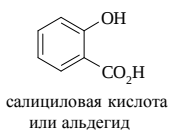
Указание 6

Необходимо искать заместители, которые трудно вводятся прямым замещением. Хорошей стратегией считается та, в которой не разрушаются заместители вообще, но используются исходные материалы, уже содержащие необходимые заместители. Например, OH или OR. Мы уже использовали это указание для получения соединения (4) (заместитель OMe) и для соединения (8) (заместитель Ph).

Указание 7

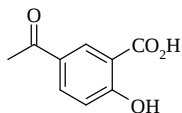
Это расширение указания 6. Искать комбинации заместителей, представленные в ЦМ и в готовых доступных исходных материалах, в частности, если возникает сложная комбинация для их введения.

Примеры:

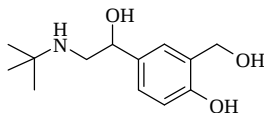


Мы уже использовали это указание в синтезах соединений (4) (из *m*-крезола), (8) (из дифенила) и (9) (из салициловой кислоты).

Другим примером служит соединение (12), необходимое для синтеза антиастматического средства сальбутамол (13). Очевидно, кислота (12) может быть получена по реакции Фриделя-Крафтса из салициловой кислоты.

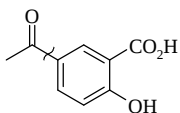


(12)



(13)

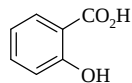
Анализ



(12a)



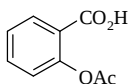
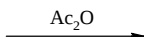
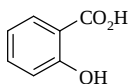
+



(11)

Этот синтез легче, чем это может показаться, так как ацилирование фенолов по Фриделю-Крафтсу лучше провести, предварительно получив фениловый эфир и перегруппировав его с AlCl_3^* . В этом случае необходимым эфиром является соединение (14), которое незачем синтезировать, поскольку это аспирин. Несомненно, синтез сальбутамол планировался с учётом дешёвого исходного сырья.

Синтез²⁶



(14)



ЦМ (12)

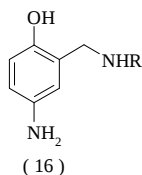
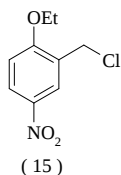
Указание 8

Избегайте последовательностей, которые могут привести к нежелательным реакциям в других положениях молекулы. Так, нитрование бензальдегида даёт только 50% *m*-нитробензальдегида, так как азотная кислота окисляет CHO до CO_2H . Один из путей решения этой проблемы – нитровать бензойную кислоту и восстановить CO_2H до CHO .

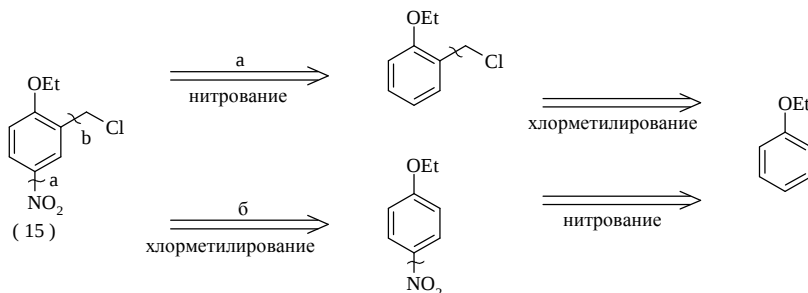
Более интересным примером является соединение (15), необходимое для получения аминов, таких как (16) для индикаторов, так и анти-

* Реакция Фриса

малярийных лекарств²⁷. Лучше всего в ходе анализа оставить ОEt-группу вплоть до исходного вещества (указание 6), следовательно, мы имеем две стратегии, отличающиеся лишь последовательностью проведения стадий.

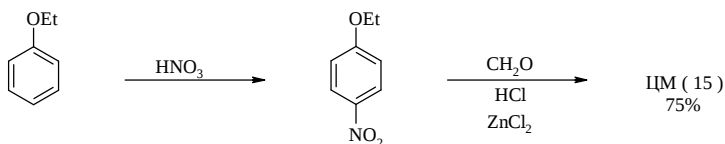


Анализ



Обе стратегии соответствуют схеме замещения (OEt более электронодонорная группа, чем CH₂Cl) и стратегия (а) также удовлетворяет требованиям указания (2). Но CH₂Cl окисляется легко (см. главу 2), поэтому в условиях нитрования она может быть разрушена. Стратегия (б) даёт хорошие выходы.

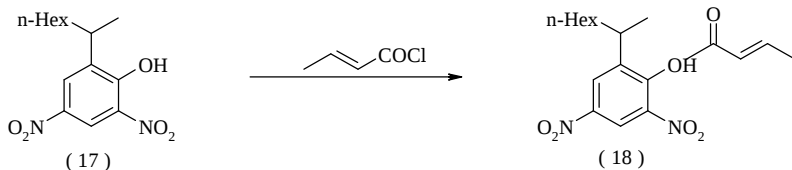
Синтез²⁷



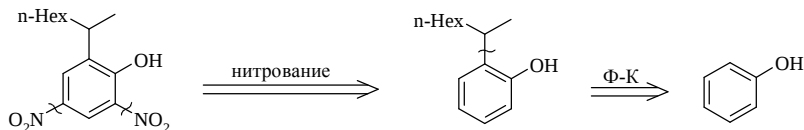
Указание 9

Если предполагается провести *о,р*-замещение, то образования изомеров позволяет избежать только такая стратегия, при которой нежелательное положение блокировано.

Эфиры фенолов (17) используются как садовые фунгициды²⁸, например (18) – Динокап. Мы можем оторвать нитрогруппы раньше (указание 2), но требуемая реакция Фриделя-Крафтса, несомненно, даст преимущественно *пара*-продукт, так как электрофил слишком велик.

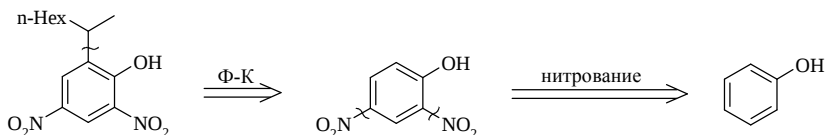


Анализ 1



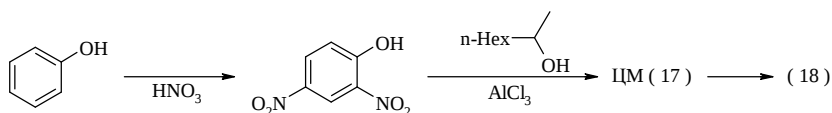
Альтернативная последовательность с первоначальным разрывом по Фриделю-Крафтсу является нетипичной, но более эффективной, так как *пара*-положение заблокировано.

Анализ 2

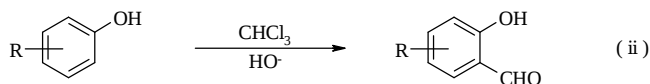
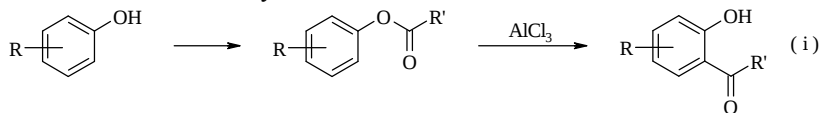


Динокап получается в две стадии.

Синтез²⁸



Известны две реакции, которые могут давать необычно большое количество *орто*-продукта: перегруппировка Фриса²⁹ (i) и реакция Реймера-Тиммана³⁰ (ii). Они могут быть использованы для введения *орто*-заместителей при наличии ОН-группы наряду с другими заместителями в молекуле.



Не все девять указаний применяются в каждом конкретном случае – одни указания могут противоречить другим. Поэтому вопрос здравого смысла и опыта - так же как в экспериментальных пробах и ошибках - выбрать верное направление. Как правило, некоторые стратегии могут быть успешными.

Таблица 3.1 – Направление и активность в ароматическом электрофильном замещении

Направление	Группа	Активация
<i>o, p</i>	R ₂ N, NH ₂ RO, OH Алкенил Арил Алкил CO ₂ ⁻ , H Галоген	Активация (электроно-донорные) электроно-нейтральные
<i>m</i>	CX ₃ (X=F, Cl и др.) CO ₂ H COR, CHO SO ₃ H NO ₂	Дезактивирующие (электроно-акцепторные)

Наиболее активные группы представлены в конце списка. Вообще, чем больше доминируют активирующие группы, тем меньше активность* и избирательность тем больше, чем больше различие между ними.

* Не учитываются стерические эффекты

Дополнение

Развитие стратегии i: защита ароматических СН¹¹⁵

Даже при добросовестном следовании указаниям главы 3 вы неизбежно столкнетесь с ситуацией, в которой необходимый изомер образуется с небольшим выходом или не образуется вовсе, то есть с проблемой, когда необходимо исключить замещение в нежелательное положение, временно блокировав его какой-либо функциональной группой, а после проведения нужного вам замещения удалить ее. Такие временно устанавливаемые функциональные группы называют защитными. Пример использования NH_2 -группы в этом качестве описан в указании 5 (глава 3).

Защитные группы вводятся в соответствии с правилами и указаниями, описанными в предыдущих главах, поэтому здесь мы сосредоточим наше внимание на использовании эффектов ориентации этих групп, их устойчивости в условиях синтеза и способах их удаления.

мета-Ориентирующие группы

Для защиты СН в ароматических системах часто используют карбоксильную, нитро-, сульфо- и другие родственные группы (например, сульфамидную или тригалогенацетильную), однако при наличии других сильных электроноакцепторных заместителей их надо использовать только в сочетании с активирующими группами, такими как аминная, алкоксильная или гидроксильная.

Карбоксильная группа

Эта группа часто используется в качестве защитной для блокирования *пара*- или одного из *орто*-положений с одновременной ориентацией замещения в *орто*- или *пара*-положение по отношению к гидроксильной функции (то есть в случаях согласованной ориентации) в синтезах фенолов.

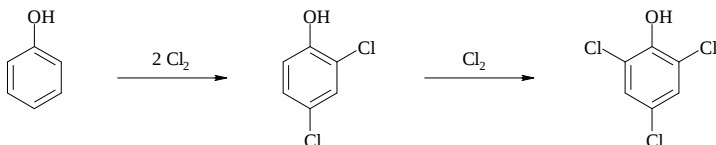
При планировании синтеза 2,6-дихлорфенола (1) мы знаем, что фенолы легко хлорируются в *орто*- и *пара*-положения.

Анализ 1



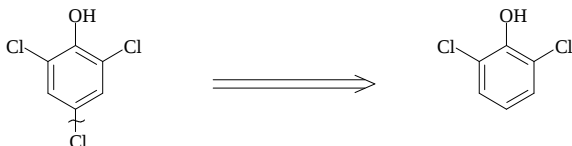
Формальный анализ прост, и расчленение соответствует надежной реакции хлорирования. Однако экспериментальная проверка в лаборатории привела бы к получению 2,4-дихлорфенола, содержащего лишь следы (1), а при дальнейшем хлорировании к 2,4,6-трихлорфенола.

Синтез 1



Повторим анализ, уже исходя из продукта полного замещения. Однако проведем расчленение только "лишней" функциональной группы.

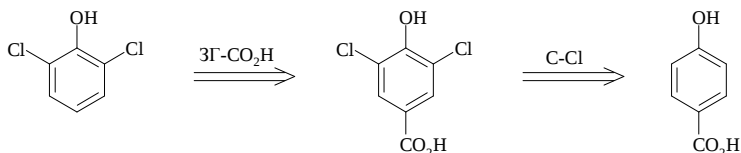
Анализ 2



После расчленения нам нужно вставить на ее место группу, которая блокирует это положение, то есть защищает его от замещения на атом хлора. Обозначим эту процедуру анализа ЗГ – с указанием группы над стрелкой.

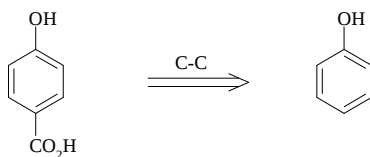
Напрашивается самое простое решение: ввести в *пара*-положение по отношению к гидроксилу заместитель, который можно легко удалить известным надежным методом. Таким заместителем в случае фенолов может быть CO_2H -группа.

Анализ 3



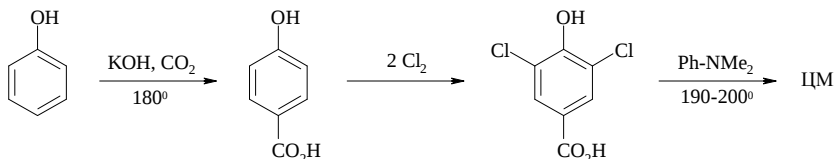
пара-Оксибензойная кислота может быть расчленена многими методами. Самому простому соответствует реакция Кольбе-Шмидта, о которой мы ранее не вспоминали, до какой-то степени сознательно ограничив свои возможности рамками реакций электрофильного и нуклеофильного замещения.

Анализ 4



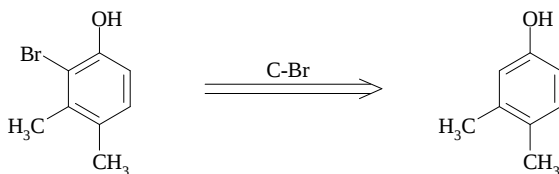
Таким образом, мы выстроили последовательность надежных расчленений, позволяющую записать синтез.

Синтез 2



Последовательность не так очевидна в случае соединения (2).

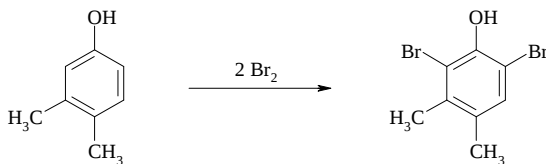
Анализ 1



(2)

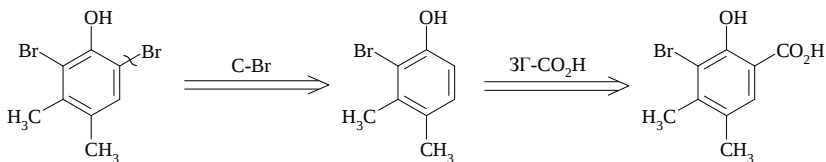
Попробуем применить подход, который привел нас к верному решению в случае соединения (1). Проведем бромирование в 3,4-диметилфеноле (ксиленоле), всех положений, не имеющих заместителей, соответствующих ориентирующему эффекту OH-группы.

Синтез 1



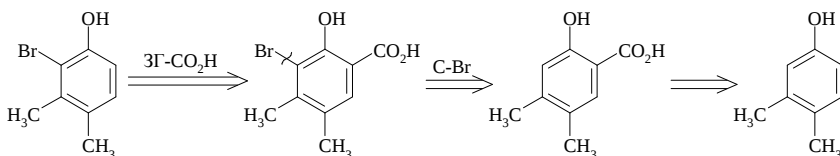
Следующим шагом, расчлняем ненужную связь и вводим на ее место защитную группу.

Анализ 2

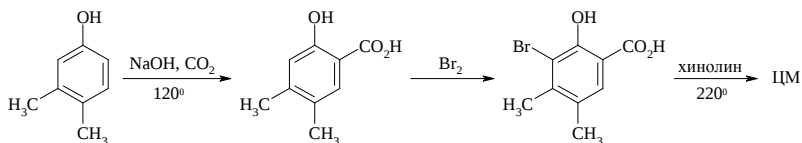


В итоге мы получили полный анализ, для которого в состоянии записать синтез.

Анализ 3



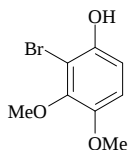
Синтез 2



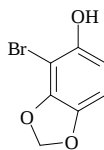
Чтобы подвести итог, нам нужно ответить самим себе на несколько вопросов: во-первых, почему карбоксильная группа часто используется для защиты ароматических СН в фенолах; во-вторых, всегда ли эта группа стабильна в условиях синтеза; в третьих, как проводят удаление COOH-группы?

Ответ на первый вопрос очевиден: фенолы, пожалуй, единственный класс ароматических соединений, для которых известен надежный метод введения CO₂H-группы по реакции Кольбе-Шмидта.

Стабильность CO₂H-группы в условиях ароматического электрофильного замещения зависит от заместителей в бензольном кольце фенола. Так, для синтеза (3) и (4) используется подход аналогичный тому, что использовался при синтезе (2), с той лишь разницей, что защитная группа сама должна быть защищена в виде метилового эфира, так как свободные кислоты в условиях синтеза будут декарбоксилироваться.



(3)

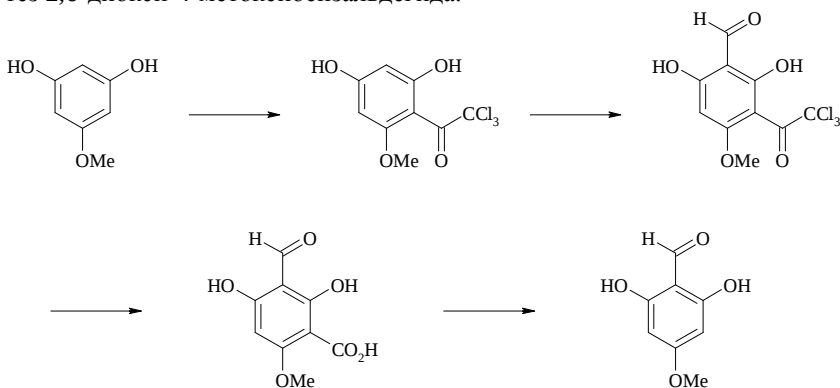


(4)

Трифтор- и трихлорацетильные группы

Эти группы, так же как CO_2H -группа, используют в качестве защитных в синтезах фенолов. Они устойчивы в кислых средах и не отщепляются в условиях синтеза в отличие от карбоксильной, и поэтому их целесообразно использовать в случае полифенолов, особенно во флюороглицине. Тригалогенацетильные группы легко вводятся по методу Хёша действием трифторметил- или трихлорметилцианида. Эти защитные группы можно легко удалить расщеплением в щелочной среде до галоформа и карбоновой кислоты. CO_2H -Группа удаляется, как описано выше.

Примером удачного применения этой группы может служить синтез 2,6-диокси-4-метоксибензальдегида.



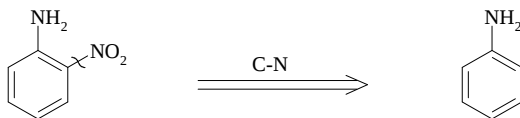
Сульфо- и сульфамидная группа

Сульфо-группа используется для защиты *para*-положения в анилинах и фенолах. Возможности использования этой группы в качестве защитной обусловлены тем, что реакция сульфирования обратима. При введении сульфо-группы в ароматическое кольцо используют концентрированную серную кислоту или олеум, а при удалении нагревают арил сульфокислоты с разбавленной и концентрированной H_2SO_4 . Следуя указанию 7 (глава 3), мы должны знать, что значительное количество ариламиносульфокислот используется в синтезе

чество ариламиносulфокислот используется в синтезе анилиновых красителей. Поэтому в ряде случаев можно подобрать доступное соединение с уже имеющейся защитной группой.

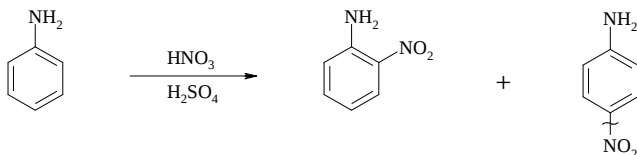
При планировании синтеза *o*-нитроанилина (1) известно: во-первых, что аминогруппа ориентирует замещения в *орто/пара*-положения, во-вторых, что введение такого сильноакцепторного заместителя, как нитрогруппа, снижает реакционную способность ароматического кольца и затрудняет последующее замещение (указание 2, глава 3).

Анализ 1

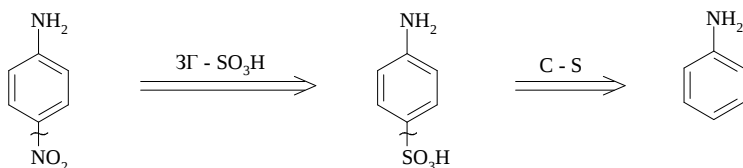


При проведении синтеза мы неизбежно столкнемся с образованием двух изомеров и необходимостью блокировать *пара*-положение.

Синтез 1

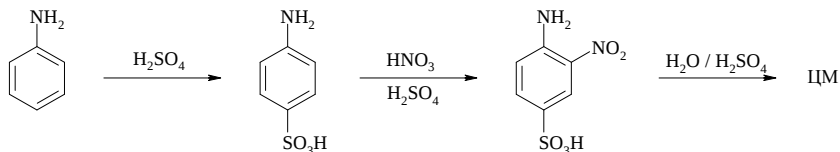


Анализ 2



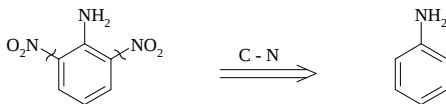
Тогда синтез можно записать:

Синтез 2



Пользуясь аналогичным подходом, попробуем спланировать синтез 2,6-динитроанилина (2).

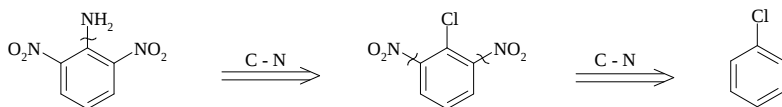
Анализ 1



(2)

В самом начале книги мы ставили целью формализовать подход к планированию синтеза, но совсем не стремились ограничить наши возможности каким-либо типом реакций, пусть даже таким распространенным и надежным, как электрофильное замещение. Вернемся к главе 2 (нуклеофильное замещение галогенидов) и попробуем по-иному взглянуть на возможность расщеления.

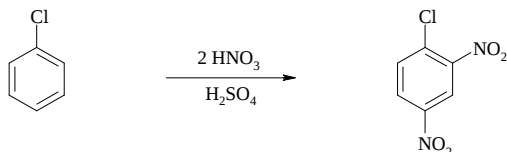
Анализ 2



(2)

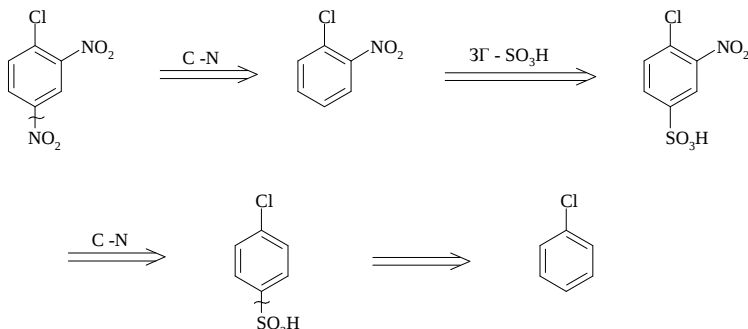
Очень хороший подход! Жаль, что синтез приводит к изомеру.

Синтез 1



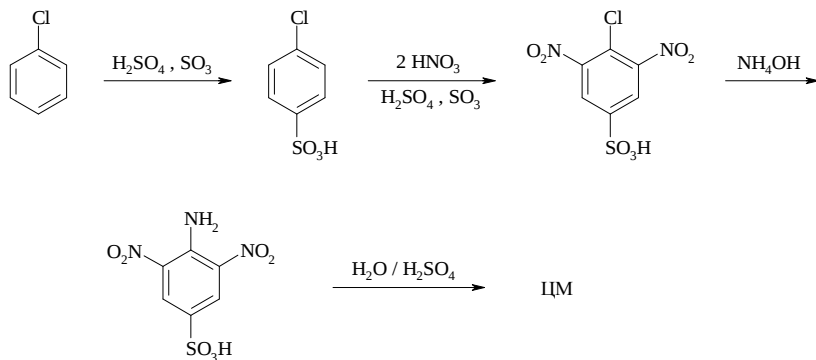
Расщеляем "ненужную" группу и защищаем положение.

Анализ 3



Теперь, кажется, все встало на свои места и можно записать план синтеза.

Синтез 2



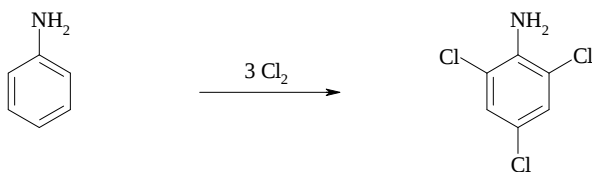
2,6-дихлоранилин (3) служит исходным веществом в синтезе клофелина.

Анализ 1



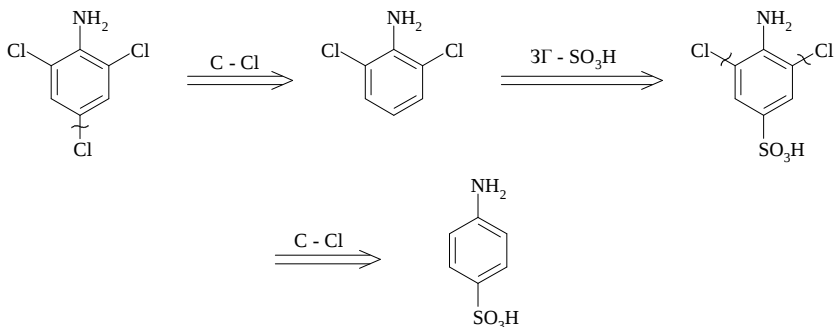
Известно, что анилин легко дает при хлорировании или бромировании 2,4,6-тригалогенпроизводные.

Синтез 1



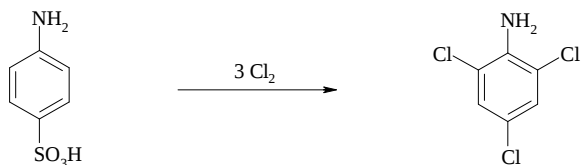
Расчленение хлора в положении 4 позволяет получить необходимое исходное соединение - сульфаниловую кислоту.

Анализ 2



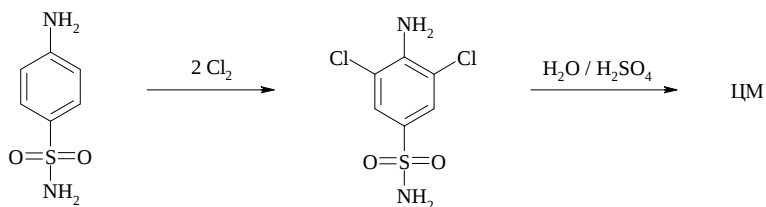
Однако синтез приводит к образованию продукта замещения сульфогруппы на хлор.

Синтез 2

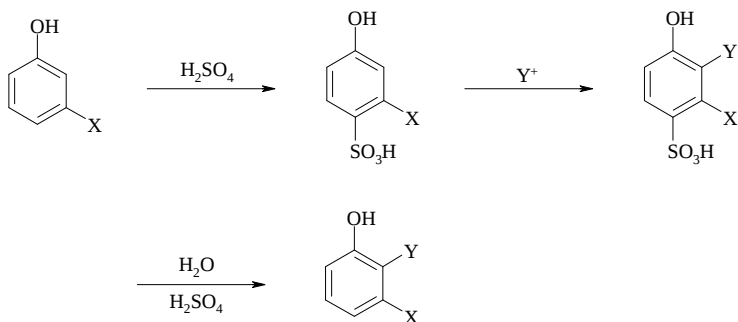


Чтобы исключить замещение сульфогруппы, нужно получить стабильное производное сульфокислоты, например, сульфамид. В нашем случае таким соединением является стрептоцид, также доступное соединение.

Синтез 3



Подход к анализу и планированию синтезов замещенных фенолов с использованием сульфогруппы в качестве защитной аналогичен описанному выше для анилинов. Разработаны методики, по которым сульфирование, замещение и десульфирование проводят в одной и той же колбе без выделения промежуточных продуктов, например:



$X=H, Y=NO_2$; $X=Me, Y=NO_2$ ¹¹⁸; $X=Me, Y=Br$ ¹¹⁹; $X=Cl, Y=NO_2$ ¹²⁰.

Аналогично синтезированы 2-галогенфенолы¹²¹, 2,4-галоген-*m*-крезол, 2,6-дигалоген-*m*-крезол¹²² (галоген Cl, Br) и 3-бромпсевдокумол¹²³.

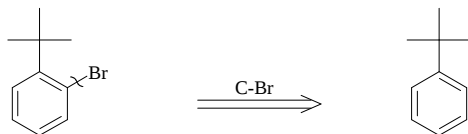
Для удаления сульфогруппы в ряде случаев вместо серной кислоты используются реагенты восстановительного типа, однако, их использование чревато протеканием побочных реакций.

Нитрогруппа

Типичная последовательность реакций в этом случае – нитрование, замещение, восстановление и дезаминирование. Эта последовательность отличается от описанной в указании 5 (глава 3) порядком проведения отдельных стадий. В синтезе используется *мета*-ориентирующий эффект нитрогруппы.

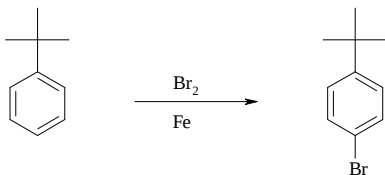
Известно, что *трет*-бутильная группа обладает сильным *орто*-экранирующим эффектом и замещение протекает в основном в *пара*-положении, с незначительным образованием *мета*-изомера. Следовательно, для синтеза *орто*-замещенных *трет*-бутилбензолов необходима защитная группа, обладающая высокой стабильностью в условиях замещения. Проанализируем подход к синтезу 2-бром-*трет*-бутилбензола.

Анализ 1



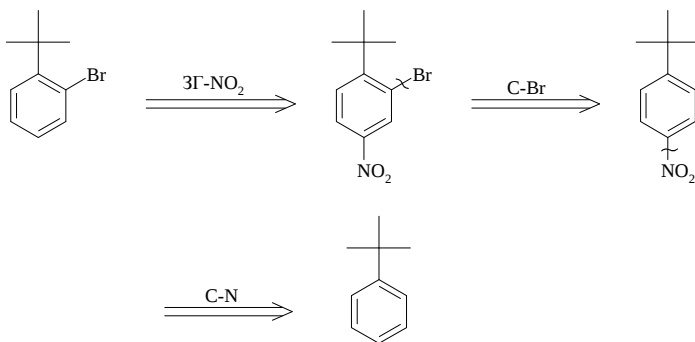
Непосредственное бромирование *трет*-бутилбензола, как нам известно, приведет к получению 4-бромпроизводного.

Синтез



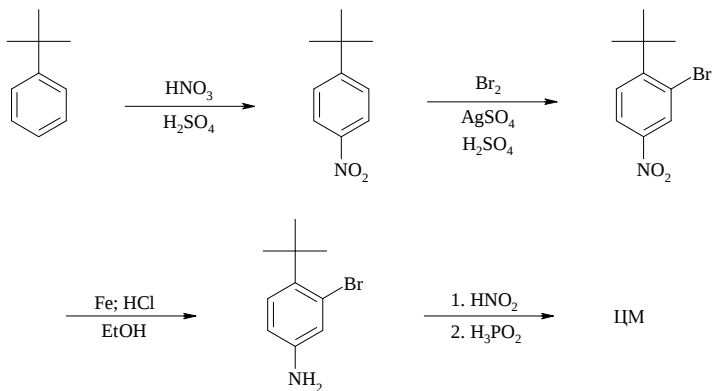
Следовательно, *para*-положение необходимо защитить и желательно, чтобы защитная группа обладала эффектом *мета*-ориентации, например, NO_2 -группой.

Анализ 2



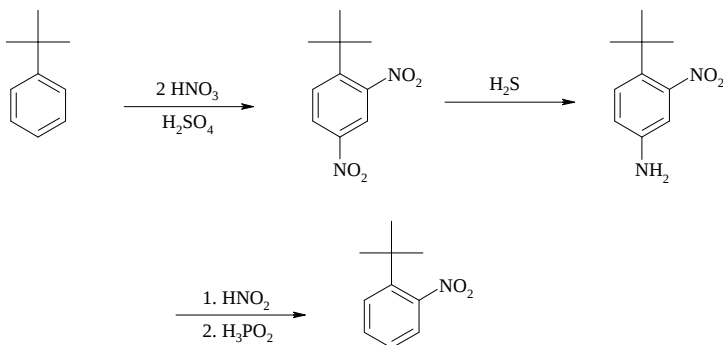
После этого можно записать план синтеза.

Синтез 2



Синтез 2-нитро-*трет*-бутилбензола включает стадию селективного восстановления нитрогруппы, находящейся в положении 4, и последующее дезаминирование.

Синтез 3



Отметим, что этот подход будет рассмотрен (глава 5 указание 4).

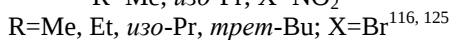
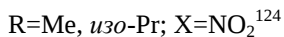
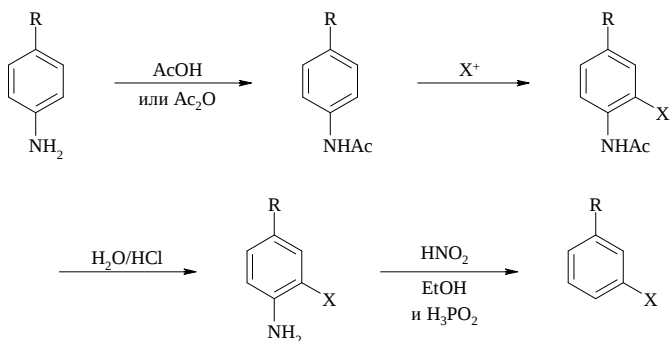
орто- и пара-Ориентирующие группы

орто- и *пара*-Ориентирующие группы, например аминная и *трет*-бутильная, значительно активируют ароматическое ядро по отношению к электрофильному замещению и поэтому имеют несомненное преимущество перед дезактивирующими *мета*-ориентантами. По этой причине первые находят более широкое применение в качестве защитных групп.

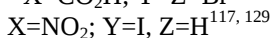
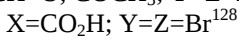
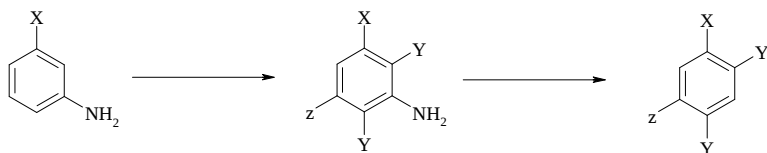
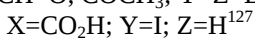
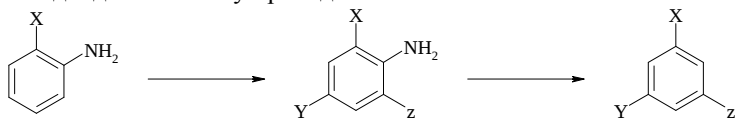
Аминогруппа

Последовательность операций по постановке и удалению этой защитной группы практически не отличается от описанных для нитрогруппы. Основное отличие состоит в том, что используется *орто*-/*пара*-ориентирующий эффект аминогруппы, в отличие от *мета*-эффекта нитрогруппы. Кроме того, аминогруппу, как правило, предварительно ацилируют, чтобы предотвратить дезаминирование и уменьшить возможность окислительного расщепления (например, в условиях нитрования).

мета-Замещение в алкилбензолах проходит обычно в очень малой степени, поэтому такие соединения удобнее получать в две стадии, исходя из соответствующего *p*-алкиланилина. Рассмотрим некоторые примеры.

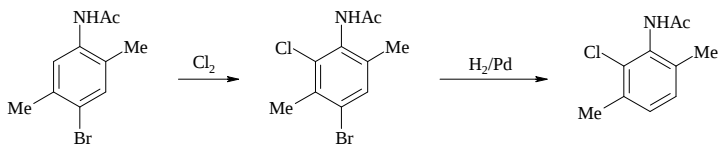
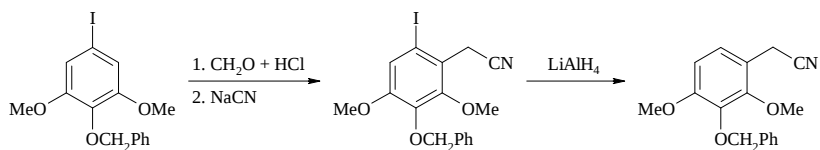


При наличии в молекуле электроноакцепторных заместителей, таких как альдегидная, карбоксильная или нитрогруппа, которые дезактивируют ядро в реакциях электрофильного замещения, возникают определенные трудности при введении одного заместителя в положения 2,4 и 6 и двух заместителей в положения 3 и 5. Наличие аминогруппы в ароматическом кольце позволяет преодолеть эти трудности. Примеры таких подходов к синтезу приведены ниже.



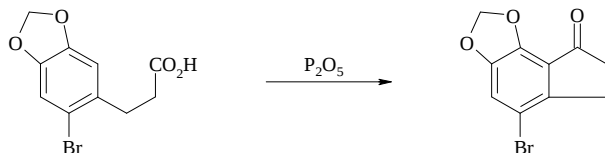
Бром, хлор и йод

Особые преимущества при использовании галогенов в качестве защитных групп заключается в том, что в дальнейшем их можно удалить с помощью ряда обычно высокоизбирательных реакций, например^{57,58}:

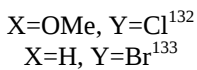
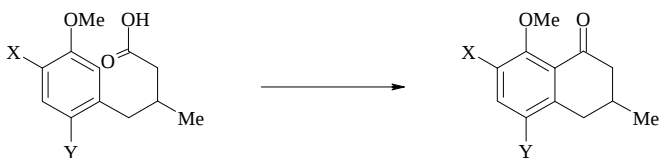


Возможно селективное восстановление галогена, как, например, при получении 4-бромфенола из 2,4-дибромфенола и PPh_3 ¹³⁰. 1,4-Дибромбензол можно получить из 1,2,4-трибромбензола и *трет*-BuOK в ДМСО¹³¹.

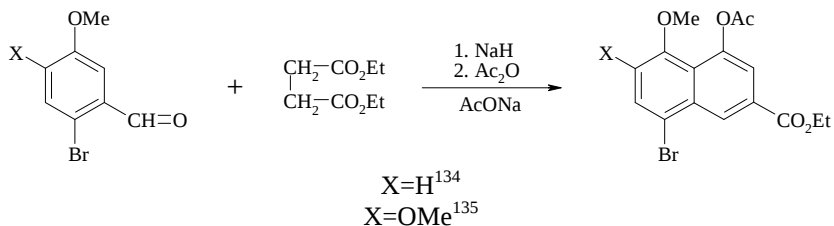
Галогензамещенные производные широко используются для прямого электрофильного замыкания цикла, например в **синтезе инданонов**:



тетралонов:



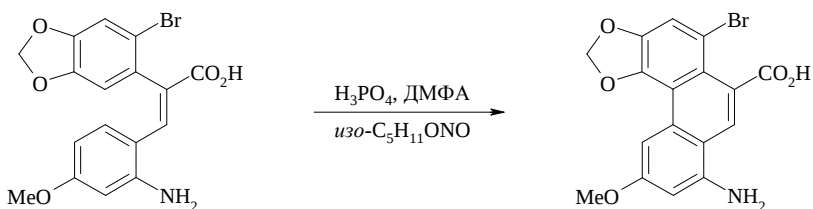
Циклизация по Штоббе с образованием нафталинов:



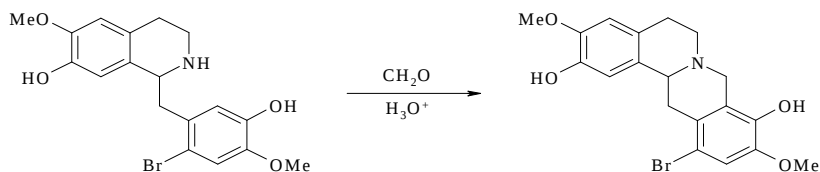
Элиминирование галогена в конечных продуктах осуществляется действием $Na/Hg/NaOH^{133}$, никелем Ренея и этанолом¹³⁴ или алюмогидридом лития¹³⁵.

Галогены в качестве защитных групп довольно часто используются в синтезах полициклических соединений для защиты одного из *орто*-положений при циклизации.

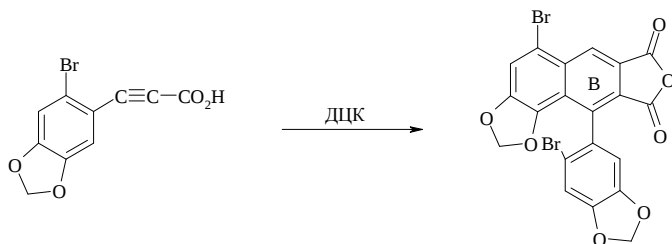
Синтез по Пшорру¹³⁶



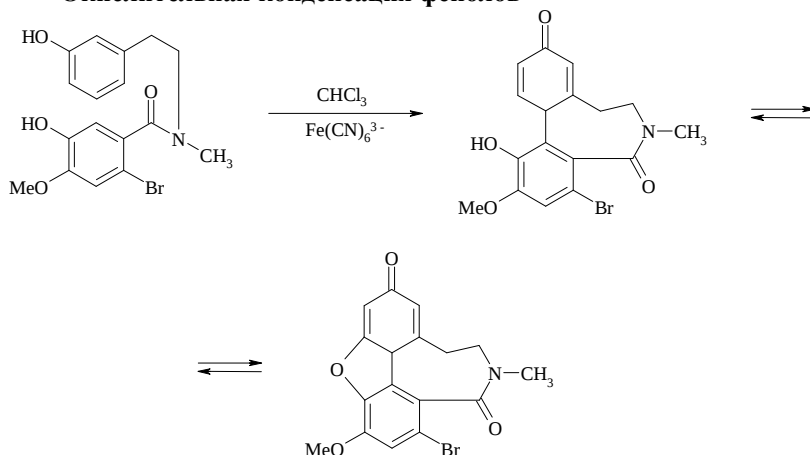
Реакция Манниха^{137,138}



Синтез (±) отобаина¹⁴⁰

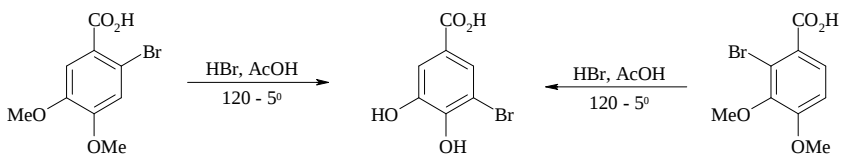


Окислительная конденсация фенолов¹³⁹



В последнем примере для удаления брома использовали амальгаму натрия. Чтобы предотвратить одновременное восстановление кольца В, надо провести гидролиз ангидрида, этерификацию и последующее восстановление алюмогидридом лития.

При осуществлении различных превращений следует иметь в виду, что атомы галогенов способны к миграции^{141, 142}, в частности, в условиях реакции Фриделя–Крафтса и в присутствии сильных минеральных кислот, например:



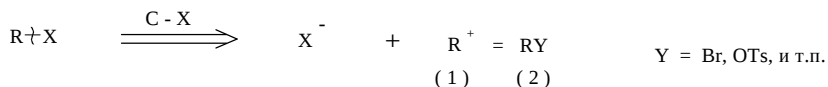
ГЛАВА 4

ОТРЫВ ОДНОЙ ГРУППЫ

Мы начинали с ароматических соединений, потому положение разрыва в них определяется довольно просто. Теперь приступим к рассмотрению эфиров, амидов и сульфидов, так как положение разрыва здесь также легко определимо: мы разрываем связь, между углеродом и гетероатомом (X). Такой метод является в своём роде фундаментальным, поскольку нам необходимо распознать только одну функциональ-

ную группировку, чтобы определить, что мы можем произвести разрыв. Для этого будем использовать обозначения “C-X” или “C-N” и т.д.

Соответствующие реакции сильно ионны и включают нуклеофильный гетероатом как, например, в спиртах (ROH), аминах (RNH₂) или тиолах (RSH). Разрыв будет, следовательно, давать карбокатион синтон (I). Реагент для (I) будет всегда иметь хорошую уходящую группу, связанную с R (2). Другими словами, реакция является замещением некоторого вида, и реагентами будут являться алкилгалогениды, хлорангидриды кислот или что-то подобное, и самыми хорошими из них будут те, которые наиболее легко подвергаются замещению.



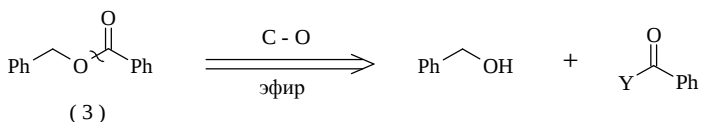
Карбонильные производные RCOX

Производные кислот расщепляются просто, поскольку мы почти всегда выбираем связь между карбонильной группой и гетероатомом для нашего первого (начального) расщепления (i).



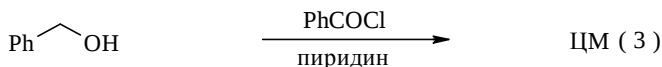
В случае эфира (3), используемого в качестве репелента насекомых, а также в качестве растворителя в парфюмерии, так и напрашивается подобное расщепление.

Анализ



Синтез можно выполнить различными способами, в частности, наиболее легко реализуемый путь с использованием хлорангидрида (Y=Cl) в пиридине (пиридин служит одновременно и катализатором и растворителем).

Синтез

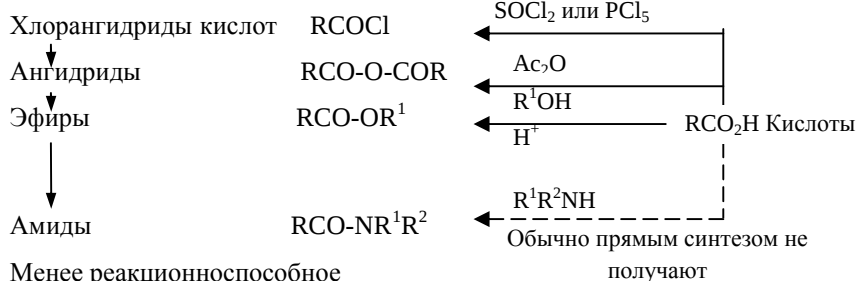


Хлорангидриды часто используются в таких синтезах, поскольку они наиболее реакционноспособны из всех производных кислот и легко могут быть получены из них взаимодействием с PCl₅ или SOCl₂. Легко можно выстроить последовательность реакционной способности (см.

таблицу 4.1) и для эфиров и амидов, которые находятся в конце этой последовательности. Производные кислот часто бывают необходимы в обычной практике.

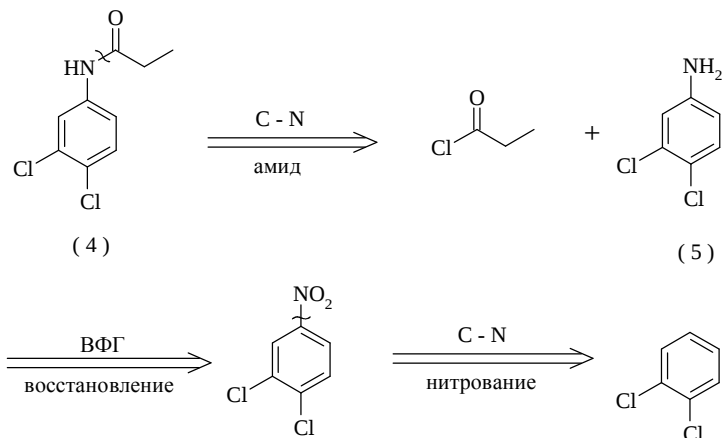
Таблица 4.1 – Иерархия реакционной способности производных кислот

Более реакционноспособное



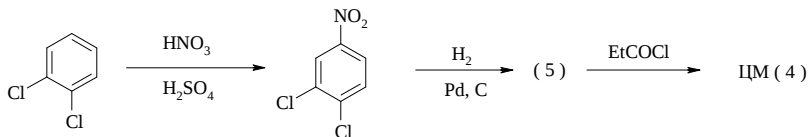
Гербицид пропанил (4), использующийся на рисовых полях³³, является амидом, поэтому мы расщепляем на амин и на хлорангидрид кислоты. Дальнейшее расщепление ароматического амина следует из глав 2 и 3.

Пропанил: Анализ



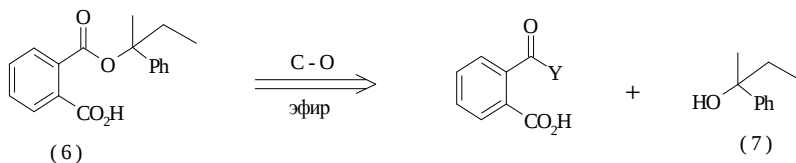
Ориентация нитрования верна: стерические затруднения будут препятствовать образованию большого количества 1,2,3-замещённого продукта.

Синтез:

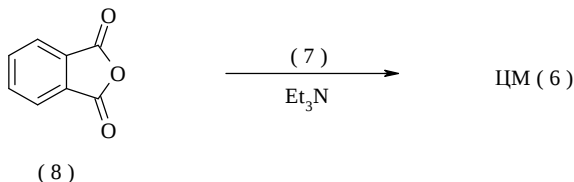


Соединение (6) представляет более сложный пример, однако мы можем обнаружить сложноэфирную группу, которую можно расщепить обычным способом, что значительно упрощает проблему. В этом примере наиболее подходящим производным кислоты является очень дешёвый фталевый ангидрид (8), а синтез спирта (7) обсуждается в главе 10.

Анализ



Синтез³⁴

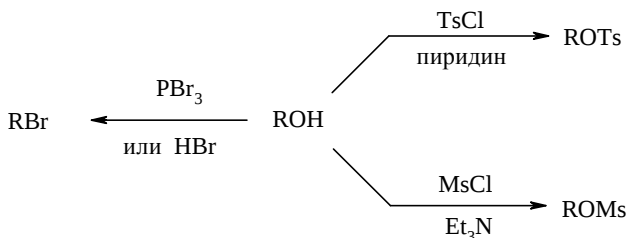
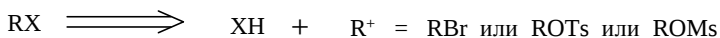


Молекула (6) была необходима для разделения спирта (7) на оптические изомеры, при этом требуется производное с группой способной к ионизации (здесь COOH).

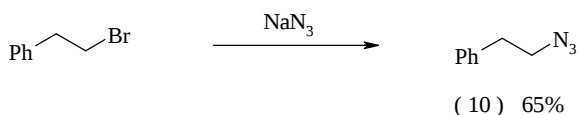
Спирты, эфиры, алкилгалогениды и сульфиды

C-X расщепление в алифатических соединениях (ii) даёт нуклеофил XH и углерод электрофильного типа, представляющий собой алкилгалогенид, тозилат* или мезилат*. Все эти соединения могут быть получены из спиртов (ii), а спирты могут быть получены при образовании C-C-связи (глава 10). Мы будем подвергать превращению спирт как ключевую функциональную группу (таблица 4.2).

* Тозилат = толуол-*n*-сульфонат; мезилат = метансульфонат (см. синтез TsCl, глава 2).



Условия должны выбираться с учётом структуры молекул. Метилпроизводные и производные первичных алкилов реагируют по S_N2 -механизму, поскольку являются мощными нуклеофилами, вследствие чего эффективными являются неполярные растворители. Нитросоединение (9)³⁵ и азид (10)³⁶ (примеры “других производных” в таблице 4.2) легко получают из соответствующих бромидов по S_N2 -механизму, поскольку они являются производными первичных алкилов.

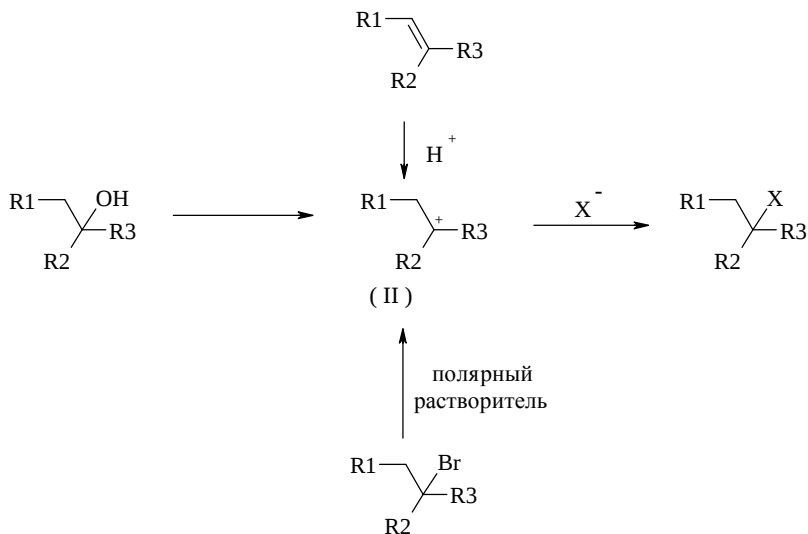
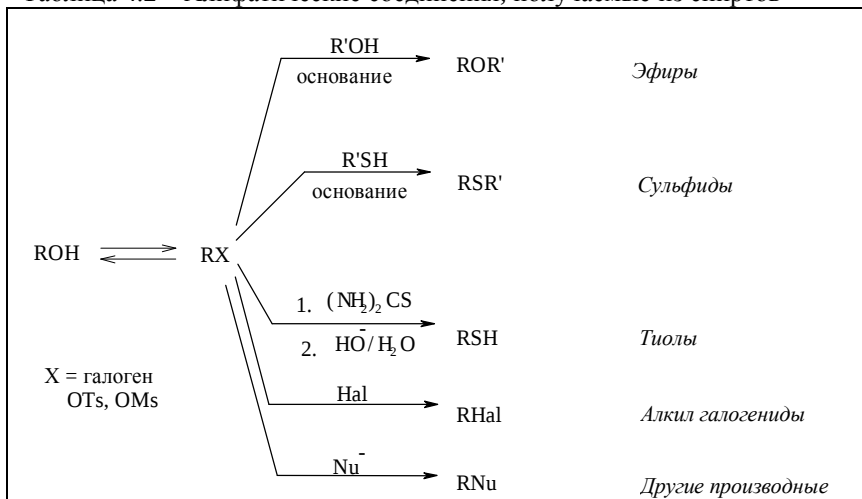


Алифатические соединения с заместителями у третичных атомов реагируют как раз более легко по S_N1 -механизму через стабильные карбониевые ионы (II), получаемые непосредственно из спиртов, алкилгалогенидов или даже алкенов.

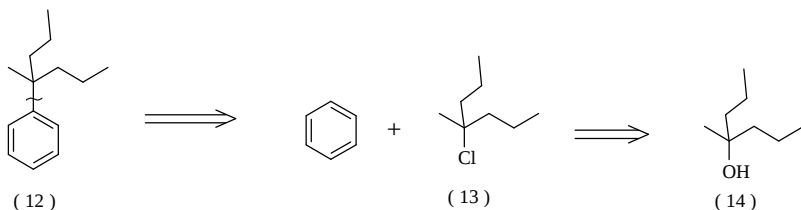
Сильные нуклеофилы в данном случае не помогают, зато полярные растворители и катализаторы (обычные кислоты или кислоты Льюиса) позволяют сделать ОН-группу лучшей уходящей группой.

Очевидно, что соединение (12) может быть получено по реакции Фриделя-Крафтса из бензола и третичного хлорида (13), который получают из спирта (14). Единственным реагентом, необходимым для осуществления превращения (14) $\rightarrow$ (13), является конц. HCl. Синтез соединений, подобных (14), обсуждается в главе 10.

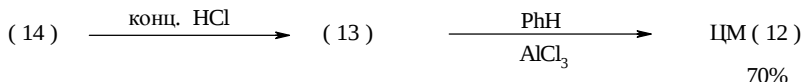
Таблица 4.2 – Аليفатические соединения, получаемые из спиртов



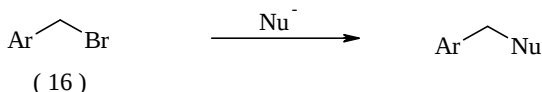
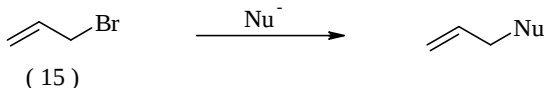
Анализ



Синтез³⁷



Аллильные (15) и бензильные (16) производные реагируют легко как по S_N1 , так и по S_N2 -механизмам, так что в данном случае условия неособенно важны. Напротив, вторичные алкилпроизводные получают-ся труднее, и необходимые в этих случаях условия должны быть более жёсткими.

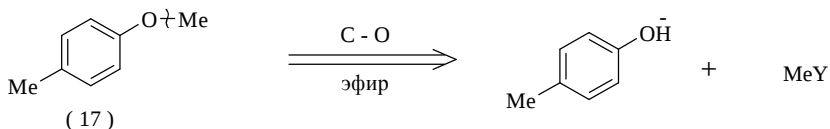


Эти превращения довольно просты по своему замыслу, но очень существенны для планирования синтеза. На соединения типа $R'-X-R$ часто падает выбор, и поэтому они представляют большой интерес.

Эфиры и сульфиды

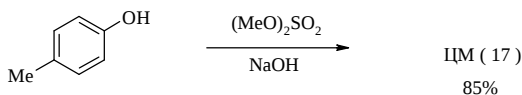
Часто в качестве "мишени" для первого расщепления мы можем выбрать одну из сторон молекулы из-за её реакционной способности (или отсутствия таковой). Атом кислорода в душистом веществе настенного цветка (17) имеет реакционноспособную (Me-O) и нереакционноспособную (Ar) стороны, поэтому место расщепления нетрудно определить.

Анализ



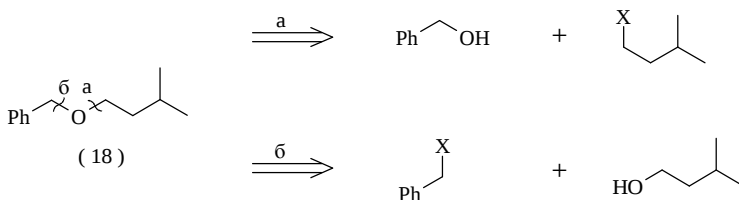
Диметилсульфат используют для метилирования фенолов в растворе, в котором фенол ионизирован. Поскольку налицо механизм S_N2 , более нуклеофильный анион имеет преимущество.

Синтез³⁸



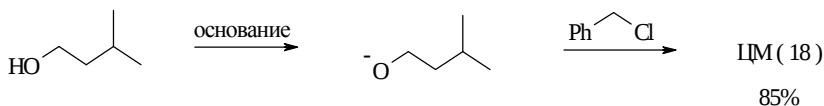
Душистое вещество гардении (18) можно расщепить с двух сторон, поскольку обе они содержат первичные алкилгалогениды. Бензилгалогенид более реакционноспособен, но решающим фактором в предпочтении пути (б) является то, что путь (а) может легко привести к элиминированию.

Анализ

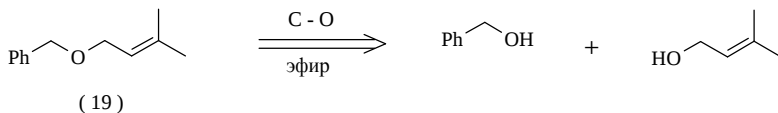
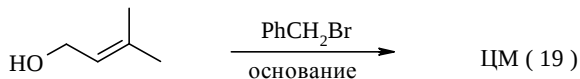


Синтез:

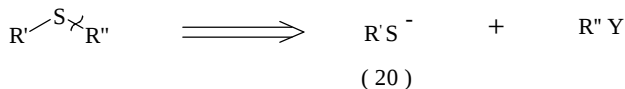
Это вновь S_N2 -механизм, поэтому используют основные катализаторы³⁹.



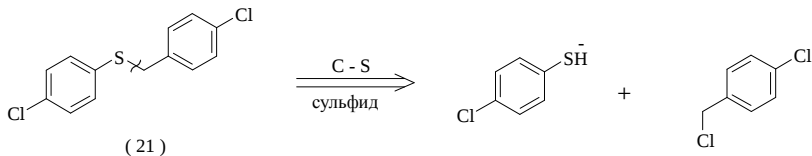
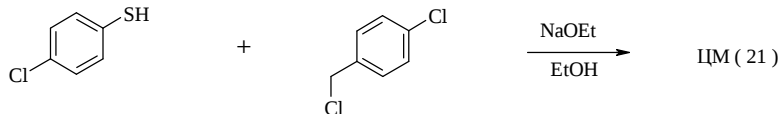
Если очевидных предпочтений нет, то полезнее расписать оба фрагмента в виде спиртов и позже решить, какой превратить в электрофил. Болдуину⁴⁰ требовался простой эфир (19) для изучения перераспределения в его карбанионе. Мы расписываем оба спирта, так как обе стороны реакционноспособны. Болдуин не описывает⁴⁰ получение эфира (19), и хотя оба пути смотрятся хорошо, видно, что один выглядит менее сомнительно.

Анализ:**Синтез:**

Те же принципы используются для синтеза сульфидов ($\text{R}'\text{SR}$). Реакция протекает даже более легко по $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму, так как значение pK_{a} у тиолов ниже, чем у спиртов, анион (20) является более мягким, чем RO^- и, таким образом, более нуклеофильным по отношению к sp^3 -углероду.



Акарицид (убивает клещей) хлорбензид (21) необходимо сначала расщеплять скорее с алкильной стороны, чем с арильной. Синтезы тиолов обсуждаются в следующей главе.

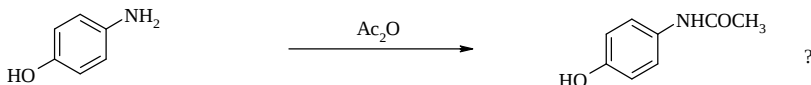
Хлорбензид: Анализ**Синтез⁴¹**

ГЛАВА 5

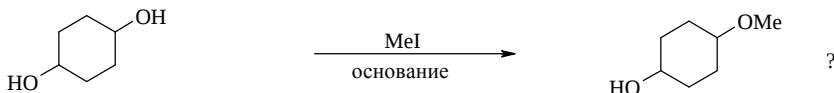
СТРАТЕГИЯ II: ХЕМОСЕЛЕКТИВНОСТЬ

Когда молекула содержит две реакционноспособные группы, и мы хотим, чтобы прореагировала только та, которая нам необходима, но никак не другая, возникает вопрос хемоселективности. В этой главе мы рассмотрим:

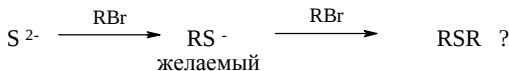
1. Относительную реакционную способность двух различных функциональных групп, например:



2. Реакцию одной из двух идентичных функциональных групп, например:



3. Однократное превращение группировки, когда она (в принципе) может реагировать несколько раз, например тиольный синтез:



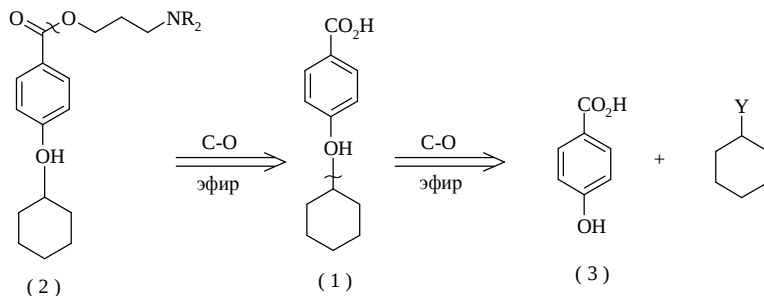
В этой главе мы познакомимся со всеми тремя случаями, и хотя каждый из трёх заслуживает того, чтобы быть рассмотренным отдельно, существует несколько полезных базовых принципов.

Указание 1

Из двух функциональных групп, обладающих неэквивалентной реакционной способностью, только наиболее реакционноспособная группировка всегда вступает в реакцию.

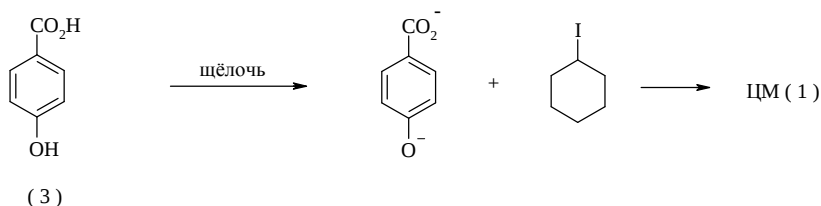
Кислота (1), необходимая для синтеза анестетика цикломекаина (2), может быть рассмотрена как простой эфир (см. глава 4), разрыв которого приводит к простым веществам. Но возникает вопрос: будет ли оксикислота (3) вступать в реакцию по ОН-группе, или СООН-группа тоже будет реагировать? В щелочном растворе, когда обе группы ионизированы (то есть pH=10), фенолят ион гораздо более реакционноспособен, чем карбоксилат ион (разница pKa=5), вследствие чего алкилирование идёт лишь по фенолу.

Цикломекаин: Анализ



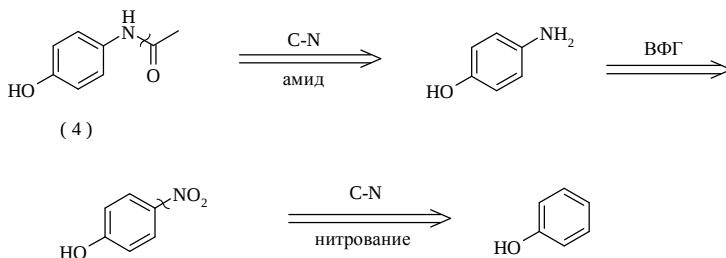
В опубликованном синтезе⁴² использовался алкилиодид, поскольку, как известно, производные вторичных алкилов обладают пониженной реакционной способностью (глава 4). Иодид-анион-лучшая уходящая группа по сравнению с хлорид- и бромид-анионами.

Синтез⁴²

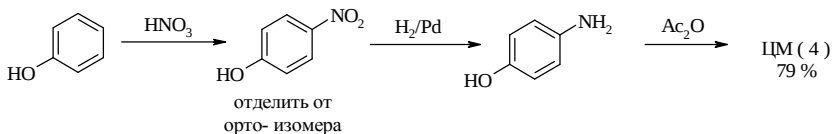


Повсеместно используемый анальгетик парацетамол (4) является простым амидом и может быть получен ацилированием *p*-аминофенола (дальнейший анализ в соответствии с главами 2 и 3). В данном случае нам следует сохранить фенольную группу в неионизированной форме с тем, чтобы NH_2 -группа осталась более реакционноспособной по сравнению с OH (NH_3 является более сильным нуклеофилом, чем вода, при этом менее сильным, чем OH^-).

Парацетамол: Анализ



Синтез⁴³

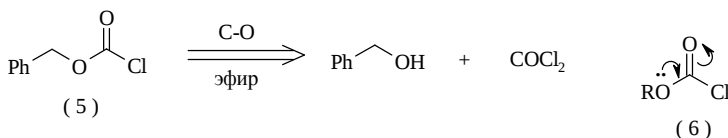


Указание 2

В случае, когда одна функциональная группа может реагировать дважды, исходное вещество и образовавшийся первым продукт будет конкурировать за исходный реагент. Реакция будет успешна только в том случае, если первый продукт будет менее реакционноспособен, чем исходное вещество.

Хлорангидрид (5) используется для защиты аминогрупп в пептидном синтезе. Расщепление сложноэфирной связи даёт простые исходные вещества, но синтез будет требовать того, чтобы COCl_2 (фосген) прореагировал с PhCH_2OH лишь однажды. Это достигается вследствие сопряжения (6), поскольку полуэфир (5) менее реакционноспособен, чем двойной хлорангидрид COCl_2 .

Анализ



Синтез⁴⁴

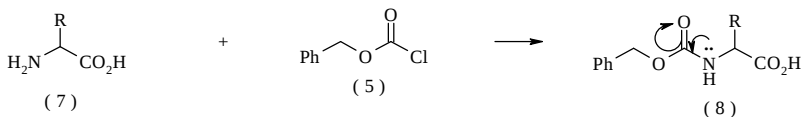


Галогенирование кетонов (глава 7) даёт нам другой пример.

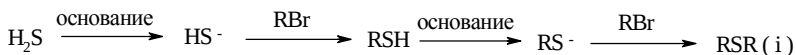
Указание 3

В тех случаях, для которых указания 1 и 2 не подходят, решения могут быть найдены благодаря использованию защитных групп. Если мы желаем подвергнуть реакции менее реакционноспособную (из двух различных групп) группу или если продукт реакции, с одной из функциональных групп настолько же реакционноспособен, как исходное вещество, тогда мы должны блокировать нежелательную реакцию защитной группой. Аминокислоты (7) являются составной частью белков, и большинство реакций протекает по COOH -группе, поэтому более реакционноспособная NH_2 -группа должна быть защищена. В этом случае используется соединение (5)⁴⁴. Отметим, что (5) мог бы реагировать с амином дважды, но первичный продукт (8) более сопряжён, чем (5) и

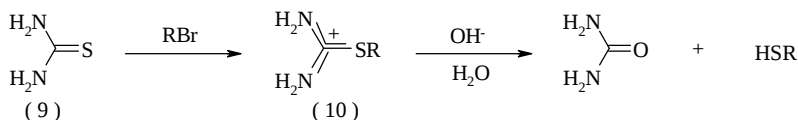
поэтому менее реакционноспособен. COOH-группа менее реакционно-способна, чем NH₂-группа и поэтому не вступает в реакцию. Защитные группы подробнее рассматриваются в главе 9.



Синтез тиолов RSH прямым алкилированием H₂S является не очень хорошей реакцией, так как продукт, по крайней мере, так же реакционноспособен, как и исходное вещество (i).

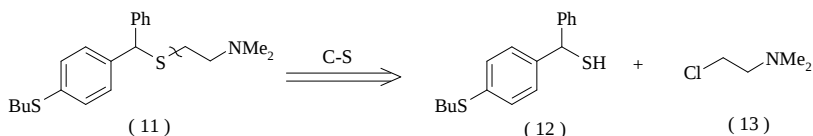


Тиомочевина (9) используется как замаскированный эквивалент H₂S, при этом тиурониевая соль не способна реагировать дальше и легко гидролизуется до тиола.



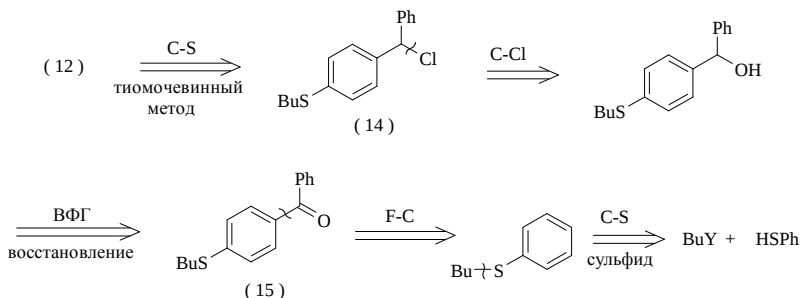
Синтез каптодиамина (11), успокоительного и транквилизатора, иллюстрирует данный материал и возвращается к материалу предыдущих глав.

Каптодиамин: Анализ 1



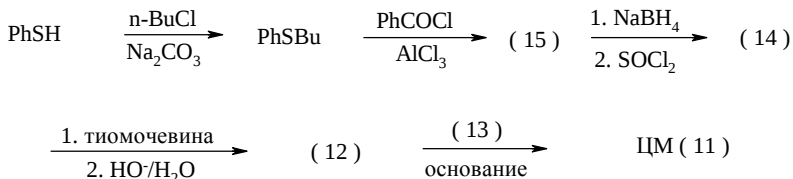
Тиол (12) получают по тиомочевинному методу из галогенида (14), который понятным способом получают по Фриделю-Крафтсу из продукта (15). Тиофенол доступен.

Анализ 2



Ориентация в реакции Фриделя-Крафтса верна, поскольку свободная пара электронов на двухвалентной сере ориентирует в *орто*-/*пара*-положение.

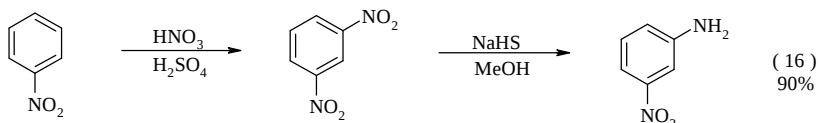
Синтез⁴⁵



Указание 4

Может реагировать одна из двух идентичных групп, если продукт реакции менее реакционноспособен, чем исходное вещество.

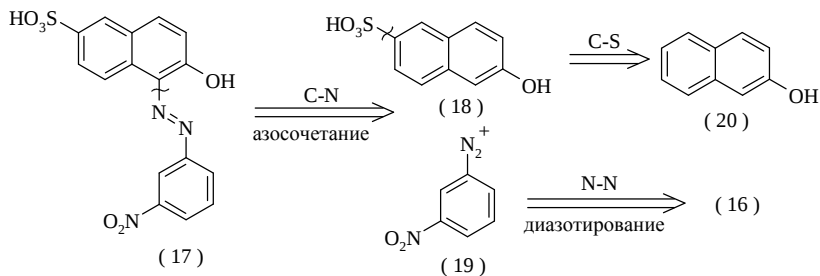
Примером может служить частичное восстановление *m*-динитробензола. Восстановление включает перенос электронов от восстанавливающего агента. Продукт, содержащий только одну электроноакцепторную нитрогруппу, восстанавливается медленнее, чем исходное вещество. Лучшим восстанавливающим агентом для этой цели считается гидросульфид⁴⁶.



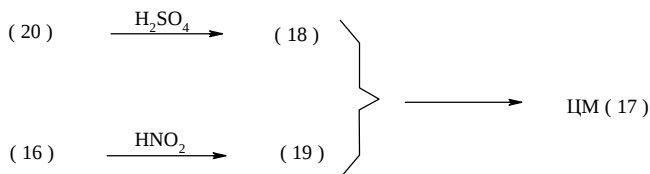
Этот продукт очень удобен (часто используется), поскольку аминогруппа может использоваться для прямого электрофильного замещения и может быть сама замещена нуклеофилами после диазотирования. Эти возможности удачно дополняют методы, рассмотренные в главе 3.

Очевидно, что водорастворимый краситель (17) является продуктом азосочетания (18) и (19) (см. таблицу 2.2). Дальнейший анализ по стандартному ароматическому расщеплению приводит к *m*-нитроанилину (16) и доступному β-нафтолу (20).

Анализ

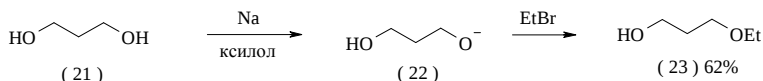


Синтез⁴⁷



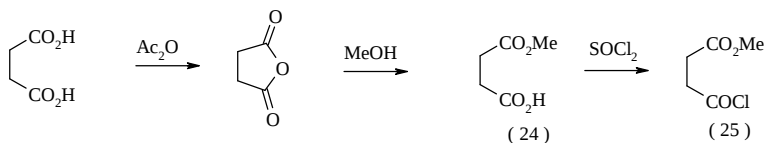
Указание 5

Одна из двух идентичных функциональных группировок может реагировать с одним эквивалентом реагента, о чём свидетельствует статистический результат. Этот метод не надёжен, но если он удачен, то позволяет избежать необходимости применения защитных групп или другого более сложного пути. Две группы должны быть идентичны, при этом они должны быть отделены друг от друга. Диол (21) можно проалкилировать с приемлемым выходом⁴⁸ при использовании одного эквивалента натрия в ксилоле, чтобы получить, главным образом, моноанион (22). Хотя моноанион (22) будет в равновесии с дианионом (21), добавление алкилгалогенида даёт оксиэфир (23) с приемлемым выходом, (23 используется в синтезе⁴⁸ витамина E).

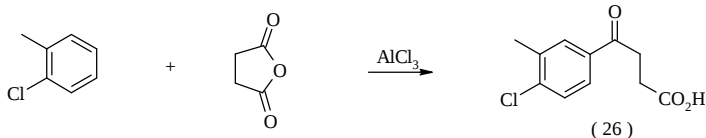


Указание 6

Более надёжный метод для соединений с двумя идентичными группами предусматривает использование производного, которое может реагировать только один раз. Циклический ангидрид является наиболее важным примером. Если ангидрид вступил в реакцию с нуклеофилом, то продукт (например 24) уже не способен вступить в подобное взаимодействие. Другие реакции могут подтвердить это различие в реакционной способности (например, образование полуэфира, полухлорангидрида (25))⁴⁹.



Ангидриды вступают также в реакцию Фриделя-Крафтса, при этом только одна карбоксильная группа циклического ангидрида участвует в ацилировании. Соединение (26) было использовано в синтезе фунгицидных соединений⁵⁰.



Указание 7

Когда две группы подобны, но не вполне идентичны, как в (27) и (28), следует избегать попыток подвергнуть реакции только одну из них.

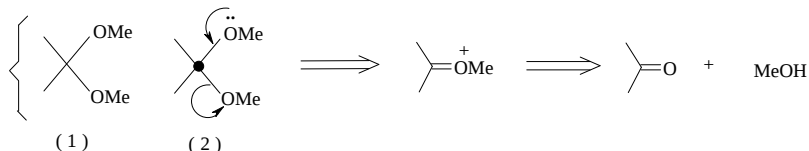


ГЛАВА 6

ДВУХГРУППОВОЙ РАЗРЫВ C-X

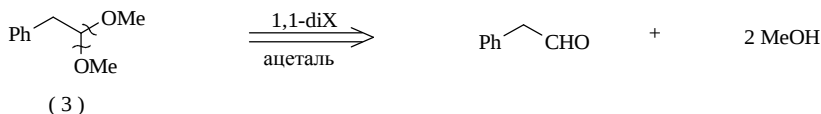
1,1-Бифункциональные соединения

Все расчленения, которые мы использовали, до сих пор являлись расщеплениями одной группы (однотрупповыми расчленениями), то есть мы распознавали отдельную функциональную группу, и расчленение соответствовало надёжной реакции для получения этой самой функциональной группы или с помощью которой можно получить эту самую функциональную группу. Важным развитием данного метода является использование одной функциональной группы, чтобы помочь расщепить другую где-нибудь в другом месте в молекуле. Примером, который мы уже встречали ранее, является синтез ацеталей (1). Эти соединения имеют четыре C-O-связи, каждая из которых является объектом для расщепления, если мы рассмотрим соединение как эфир. Если мы узнаем, что один углеродный атом (обозначаемый • в соединении (2)) имеет две C-O-связи, мы можем использовать один (какой-нибудь из двух) атом кислорода с той целью, чтобы помочь расщепить другой (2) и установить, что мы имеем ацеталь. Следовательно, обе C-O-связи могут быть расщеплены, и мы можем обозначить операцию

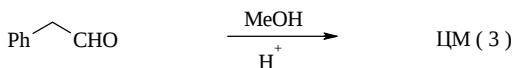


(процедуру) “1,1-диX”, чтобы показать, что мы имеем в виду. Мы уже встречали пример одного важного ацетала в мультистриатине, когда обсуждали феромон насекомого в главе 1. Другим примером является душистое вещество свежей сирени (3). Ацетальная группа легко узнаваема (определяема) и синтез прост.

Анализ: *Vert de lilas*

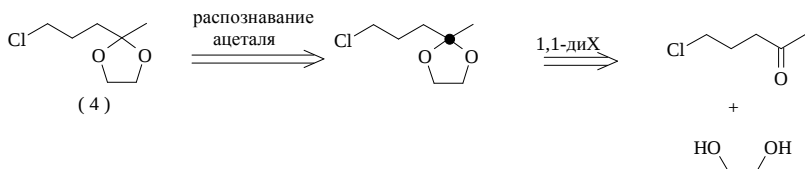


Синтез⁵¹

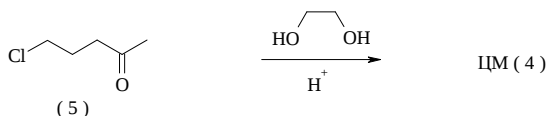


Vert de lilas пригоден в качестве добавки в мылах, поскольку ацетали в отличие от альдегидов и кетонов стабильны по отношению к щелочи в мылах. В основном ацетали используются в синтезах в качестве защитных групп для альдегидов и кетонов (см. глава 9). Циклические ацетали (например 4) обычно используются для защиты кетонов (глава 7): расщепление подобно тому, что уже было исследовано однажды для карбонильного углерода.

Анализ

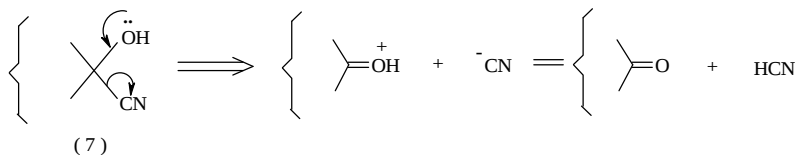
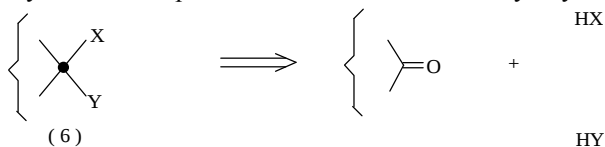


Синтез

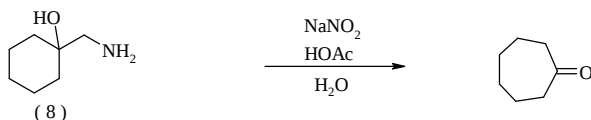


Из вещества (4) необходимо было получить реактив Гриньяра, и поэтому кетон должен быть защищён, в противном случае он реагировал бы сам с собой. Синтез хлоркетона (5) обсуждается в главе 25, а более подробные детали, касающиеся защитных групп, рассматриваются в главе 9.

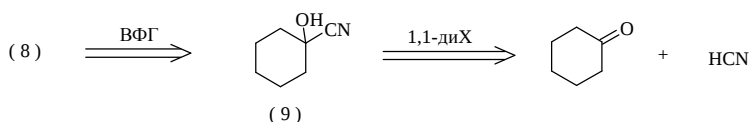
Ацетали представляют собой пример общего типа молекулы (6), в которой имеется два гетероатома и оба соединены с одним и тем же атомом углерода. Этот атом углерода (• в 6) представляет собой следующую ступень при окислении карбонильной группы, молекула (6) получается из карбонильного соединения и двух нуклеофилов.



Если один из гетероатомов представляет собой кислород ОН-группы, тогда требуется только один нуклеофил и такие молекулы, как циангидрины (7), очевидно получают взаимодействием карбонильных соединений и HCN. Следовательно, гидроксисамин (8), необходимый для расширения кольца⁵³ (см. глава 30), может быть получен восстановлением (9) (см. глава 8), который в свою очередь получается из циклогексанона.



Анализ

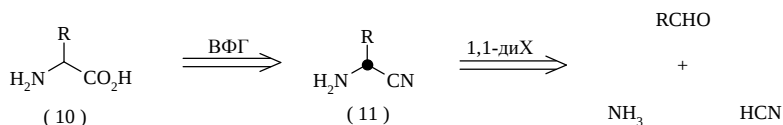


Синтез⁵⁴

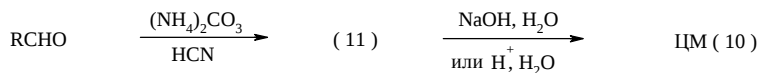


Когда оба атома кислорода замещены другими группами, 1,1-расщепления могут быть определены с большим трудом. Синтез α-аминокислот (10) достаточно важен как специальный метод, который базируется на подобном расщеплении, и это следует помнить. С цианидом в качестве одного “гетероатома” и азотом в качестве другого расщепление даёт альдегид, аммиак и цианид. В синтезе (известном как синтез Штрекера) аминцианид (11) получается в одну стадию из альдегида и затем гидролизуется в растворе кислоты или основания.

Анализ

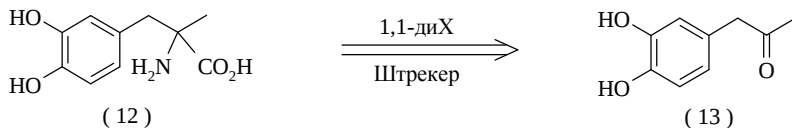


Синтез

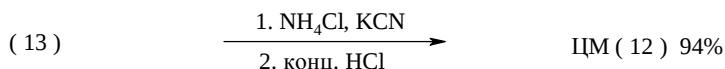


Аминокислота (12), аналог метаболита “ДОФА”, была необходима в качестве препарата для лечения болезни Паркинсона⁵⁵. Расщепление по Штрекеру приводит нас к кетону (13), и желаемое соединение может быть, действительно, получено этим способом.

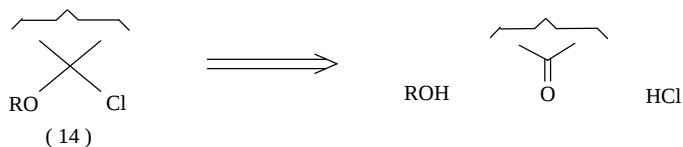
Анализ



Синтез⁵⁵

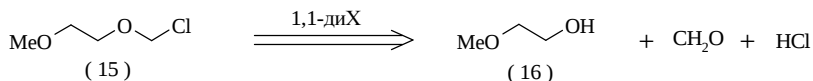


α -Галогенэфиры (14) довольно просто получают из альдегидов и кетонов, при этом другими реагентами являются HCl и спирт ROH. Естественно, эта реакция того же вида, так как может быть получен ацеталь, но кислота имеет нуклеофильный противоион (Cl⁻), и поэтому соотношения реагентов изменяются. Для образования ацеталля используется большой избыток спирта и такая кислота, как TsOH с не нуклеофильным противоионом.



В качестве иллюстрации можно привести, например, MeOCH₂Cl, коммерчески доступный реагент (но являющийся опасным канцерогеном) и соединение (15) использованного Кори⁵⁶ для введения своей “МЕМ” защитной группы в спирты (см. глава 9). Синтез спирта (16) обсуждается в следующей части этой главы.

МЕМ-реагент: Анализ

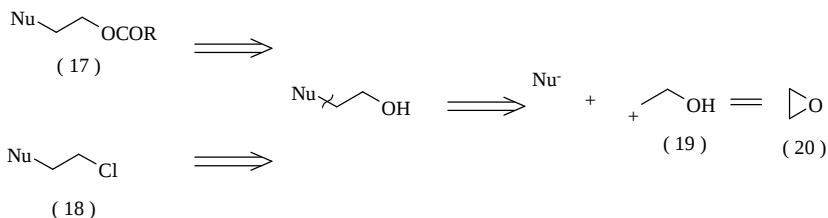




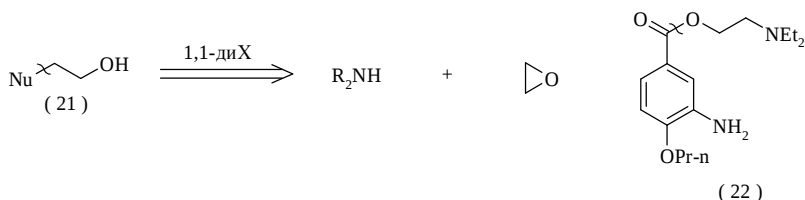
1,2-Бифункциональные соединения

Спирты

Соединения с гетероатомами у соседних атомов углерода, например (17) и (18), полезнее рассматривать как производные спиртов. Расщепление даёт синтон (19), реактивом для которого является эпоксид (20).

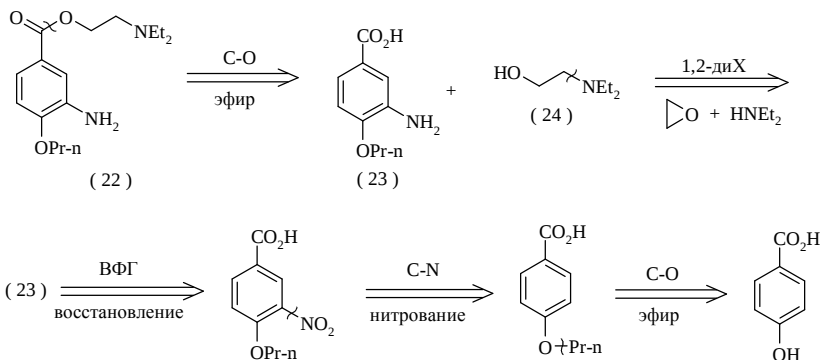


Амины (21) являются очень важными представителями этой группы 1,2-БФ соединений, так как входят составной частью в молекулы многих лекарственных веществ, имея подходящий баланс гидрофильных и гидрофобных свойств, чтобы донести лекарственную молекулу до живой клетки. Серия анестетиков содержит различные позиционные изомеры пропаракаина⁵⁷ (22) (см. также главу 3).



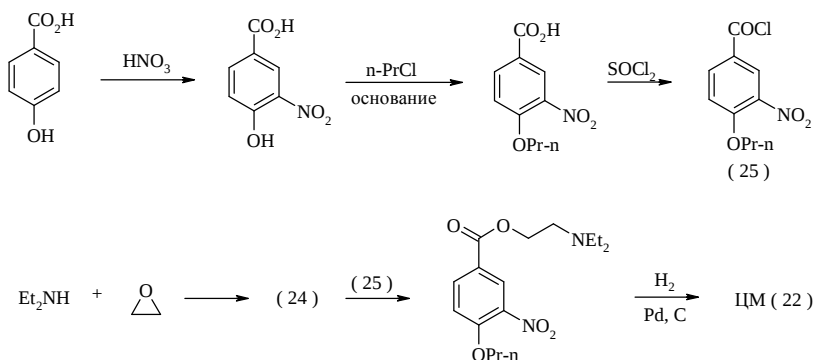
В соединении (22) мы видим сложный эфир, простой эфир и амин, но сложноэфирная связь является очевидным местом расщепления на спирт и кислоту. Кислота (23), спирт (24) являются 1,2-диX-соединениями.

Пропаракаин: Анализ



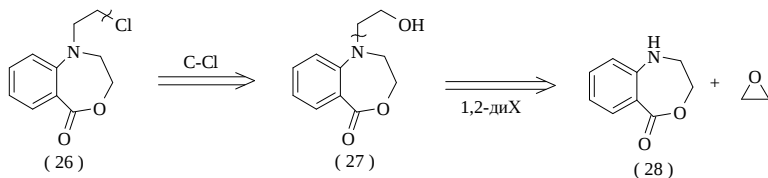
Порядок стадий в синтезе выбран с целью минимизации нежелательных реакций: свободная аминогруппа в (23) может мешать этерификации, поэтому восстановление оставляется на конец синтеза.

Синтез⁵⁷



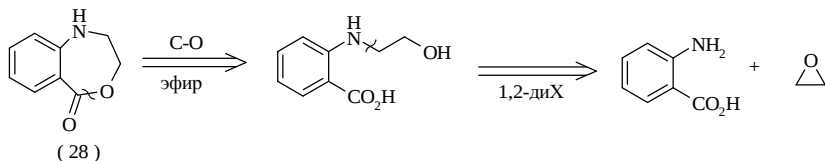
Ряд β-хлораминов проявляет физиологическую активность, часто это противоопухолевая активность, и соединение (26) является одним из них⁵⁸. Атом хлора надо ввести исходя из спирта (27), который, очевидно, получается присоединением эпоксида к амину (28).

Анализ 1



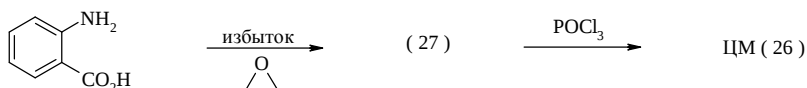
Циклические соединения получить не труднее, чем соединения с открытыми цепями, а часто даже легче, поскольку циклизация является довольно “хорошей” реакцией (глава 7). Амин (28) тоже является сложным эфиром, поэтому мы имеем очевидное расщепление до (29), которое представляет другой эпоксидный аддукт, также легко доступной антраниловой кислоты.

Анализ 2



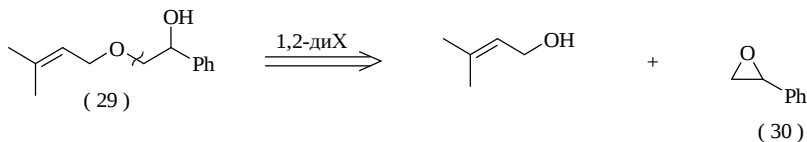
Оказывается, что синтез более легко осуществим, чем это ожидалось, так как взаимодействие антраниловой кислоты с избытком окиси этилена даёт сразу (27). Для получения хлорида был использован POCl_3 вместо более привычного SOCl_2 .

Синтез⁵⁸

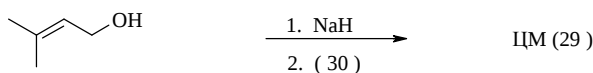


Несимметричные эпоксиды атакуются нуклеофилами по менее замещённому атому углерода. Следовательно, соединение (29), которое требовалось⁵⁹ для изучения перегруппировки Кляйзена (см. главу 34), может быть расщеплено, как 1,2-диX-соединение, так как эпоксид (30) будет атакован по желаемому (по наименее замещённому атому) положению.

Анализ

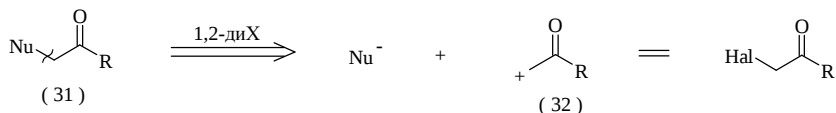


Синтез⁵⁹



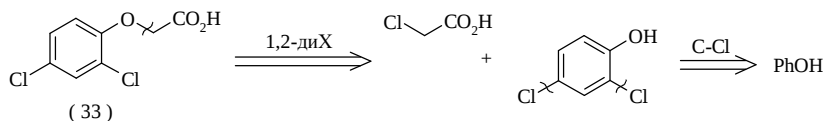
Карбонильные соединения

При более высокой степени окисления, как в (31), электрофильным синтоном будет α -карбонильный катион (32), который очень нестабилен. Самыми хорошими реагентами для (32) являются α -галогенкарбонильные соединения, легко получаемые (см. глава 7) и без труда атакуемые нуклеофилами.



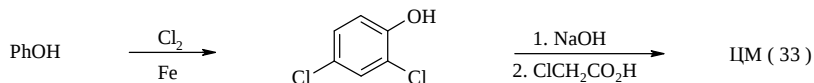
Гербицид “2,4-Д” (33), один из наиболее широко используемых пестицидов, с учётом вышесказанного имеет очевидный порядок расщепления, приводящий в результате к фенолу.

“2,4-Д”: Анализ



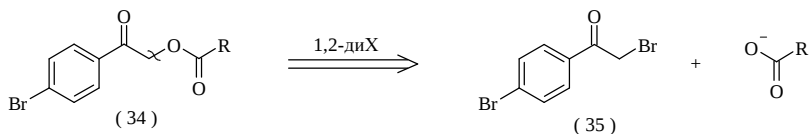
Синтез⁶⁰

Хлорирование фенола может контролироваться и даёт преимущественно 2,4-дихлорпроизводные, так как каждый атом хлора уменьшает реакционную способность молекулы при дальнейшем хлорировании. Для замещения будет нужен анион фенола.



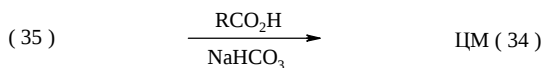
Эти α -галогенкарбонильные соединения достаточно реакционно-способны и поэтому нам вряд ли стоит рассматривать альтернативное расщепление эфиров типа (34).

Анализ



Реакция просто осуществима и представляет способ получения кристаллических производных жидких карбоновых кислот с целью очистки, идентификации и защиты⁶¹.

Синтез



Синтез реагента (35) описан в главе 7.

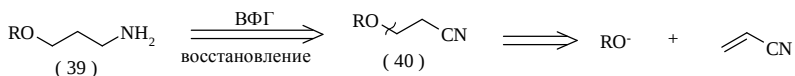
1,3-Бифункциональные соединения

Эти соединения могут быть расщеплены только при наличии атома с карбонильной степенью окисления (например 36), в этих случаях реагентами для синтона (37) являются ненасыщенные соединения (38). Это реакция Михаэля, которая результативна для всех карбонильных соединений, цианидов, нитросоединений и т.д. и для большинства нуклеофилов.



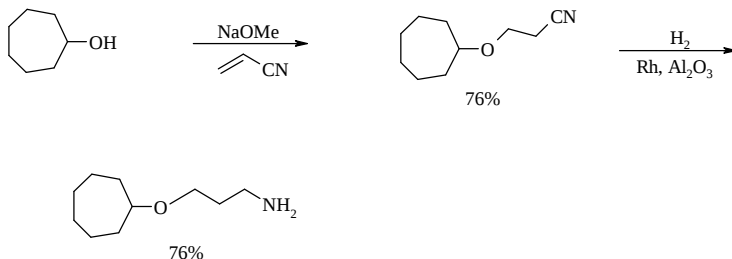
Амины типа (39) могут быть получены восстановлением цианидов (40), которые в свою очередь получают по реакции Михаэля. В этих синтезах требуются основные катализаторы, так как RO^- – лучший нуклеофил по сравнению с ROH .

Анализ



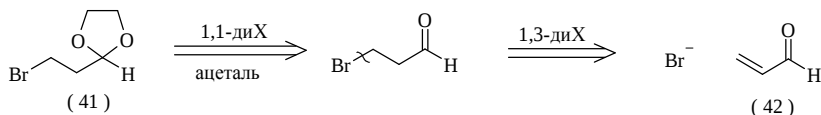
Синтез⁶²

один из примеров:



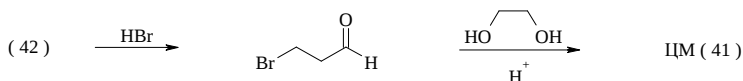
Реактив Гриньяра, получаемый из (41), широко используется в синтезе. Мы распознаём в (41) бромид и ацеталь: расщепление ацетала даёт β-бромальдегид, который получается присоединением Br⁻ к акролеину (42) по Михаэлю.

Анализ



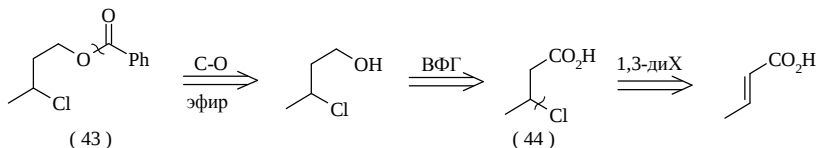
Все простые акрилпроизводные CH₂=CH-CO-R (R=OH,OR,H,Me) доступны в промышленном масштабе, так как они являются мономерами, из которых получают акриловые полимеры. В этом случае нам потребуется кислота для катализа, так как Br⁻ очень слабый нуклеофил.

Синтез⁶³



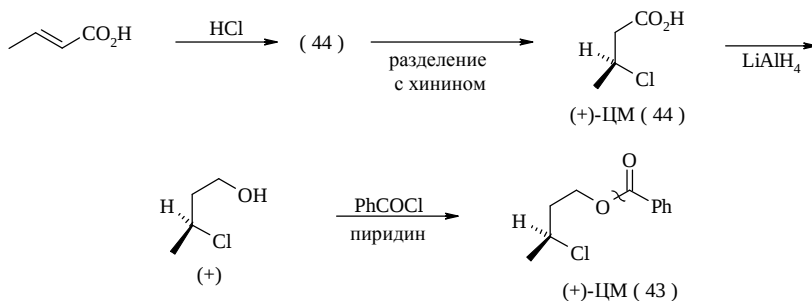
Для того чтобы расщепить 1,3-диX-соединение с некарбонильной степенью окисления, мы должны сначала изменить степень окисления через ВФГ. Если целевая молекула (ЦМ) не содержит кислородного заместителя, мы должны получить его замещением. Японские химики⁶⁴ намереваясь изучить стереохимию алкилирования по Фриделю-Крафтсу, выбрали для этой цели получение оптически активной молекулы (43). Расщепление эфира показывает взаимосвязь (родство) с 1,3-диX-соединениями, и доведение степени окисления до кислоты (44) приводит нас к простым исходным веществам.

Анализ



Другим преимуществом упомянутой кислоты (44) является то, что она может быть разделена на оптические изомеры перед получением целевой молекулы (см. главу 12 для более детального обсуждения решений).

Синтез⁶⁴



В этой главе мы приняли, что нуклеофилы присоединяются к С-С двойной связи, а не непосредственно к карбонильной группе. Этот вопрос более детально рассматривается в главе 14.

ГЛАВА 7

СТРАТЕГИЯ III: ИЗМЕНЕНИЕ ПОЛЯРНОСТИ, РЕАКЦИИ ЦИКЛИЗАЦИИ, ИТОГОВАЯ СТРАТЕГИЯ

Эта глава содержит в себе два основных стратегических вопроса, которые возникают из обсуждения С-Х расщеплений и дополняет и подытоживает суммарную картину, которую мы составили в ходе нашего генерального планирования синтезов.

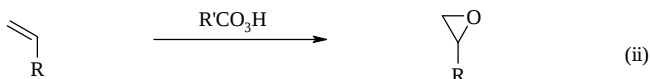
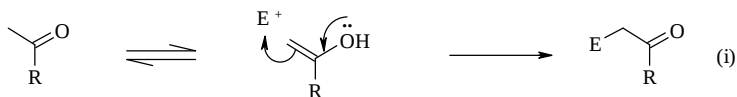
Изменение полярности: синтез эпоксидов и α-галогенкарбонильных соединений

В главе 6 нам требовались четыре типа синтонов [(1)-(4), см. таблица 7.1]. Синтоны для соединений, имеющих отношение к 1,1- и 1,3-диХ-соединениям, могут быть просто превращены в реагенты благодаря использованию естественных электрофильных свойств кетонов и енонов (атомы, помеченные + в (1) и (4), естественно, электрофильны). Синтоны (2) и (3) не могут быть выражены настолько просто в качестве реагентов. В самом деле, (3) является настолько маловероятным интермедиатом, что он вряд ли может быть получен.

Таблица 7.1 – Синтоны для 1,п-диX синтезов

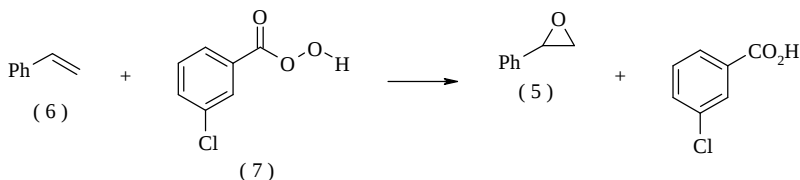
Соединения с двумя функциональными группами	Синтон	Реагент
1,1	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \\ \text{C}^+ - \text{OH} \\ \\ \text{R}'' \end{array} \quad (1)$	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$
1,2	$\begin{array}{c} + \\ \\ \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{R} \end{array} \quad (2)$ $\begin{array}{c} + \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{R} \end{array} \quad (3)$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} - \text{R} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{Hal} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{R} \end{array}$
1,3	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ + - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{R} \end{array} \quad (4)$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_2 = \text{CH} - \text{C} - \text{R} \end{array}$

Мы разрешили проблему для (2) использованием трёхчленного цикла (эпоксида) и α-галогенкарбонильного соединения для (3): эти два явно разные способа в действительности опираются на один и тот же принцип. Атомы, помеченные + в (2) и (3), легко становятся нуклеофильными, например, посредством енолизации (i), и общий принцип заключается в том, чтобы присоединить к ним электрофильный гетероатом с целью изменения естественной полярности атома с нуклеофильной на электрофильную. Галогенирование (i, E=Br) кетона даёт реагент для (3), а эпексидирование (ii) алкена даёт реагент для (2).



Эпоксид (5), использованный в главе 6, получается из легкодоступного стирола (6) – мономера для производства полистирола.

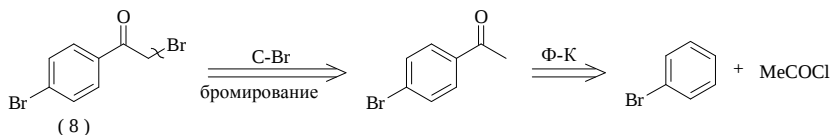
Являющаяся коммерчески доступным реактивом *мета*-хлорнадбензойная кислота (МХНБК) часто используется для такого рода эпексидирования.



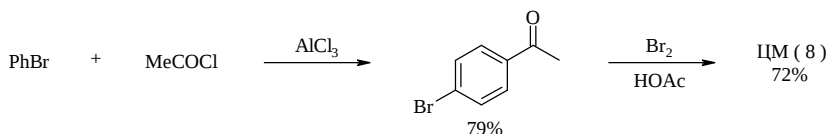
Галогенирование кетонов

С целью избежания полигалогенирования, α -галогенирование кетонов (глава 5) должно проводиться в кислых растворах. Следовательно, полный анализ реагента (8), проведённый в главе 6 при получении производных карбоновых кислот, прост при условии, что мы примем во внимание эффекты ориентации двух групп в бензольном кольце и вначале проведём разрыв по Фриделю-Крафтсу.

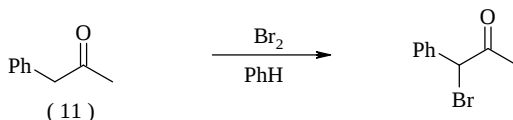
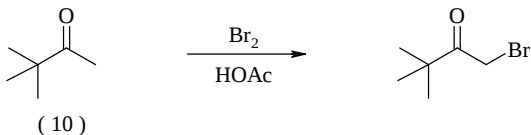
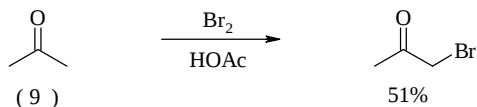
Анализ



Синтез⁶⁵

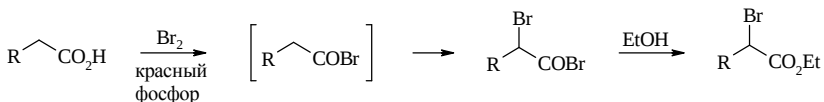


Это бромирование не является неопределённым, так как кетон может енолизироваться только с одной стороны. В основном реакция пригодна для кетонов, которые являются симметричными (например 9)⁶⁶, блокированными с одной стороны (например 10)⁶⁷ или специфично енолизующимися (например 11)⁶⁸ (см. главы 13 и 19).

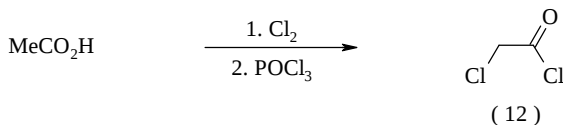


Галогенирование кислот

При галогенировании кислот, которые могут, конечно, енолизироваться исключительно в одном направлении, неопределенности не существует. Надёжным методом является бромирование с красным фосфором в качестве катализатора, протекающее через бромангидрид кислоты*. Это приводит непосредственно к образованию α-бромэфиров.



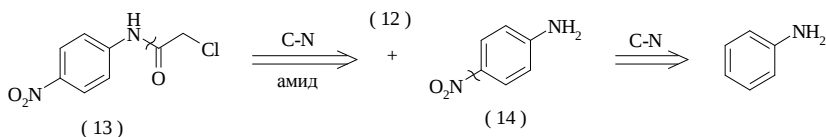
α-Хлоркислоты также получают, часто в промышленности, хлорированием кислот, хлорацетилхлорид (12) производится в промышленности⁷⁰ из уксусной кислоты.



α-Хлорамид (13), необходимый для синтеза некоторых аналептических тетразолов⁷¹, лучше всего рассматривать как амид хлоркислоты, получаемый из доступного хлорацетилхлорида.

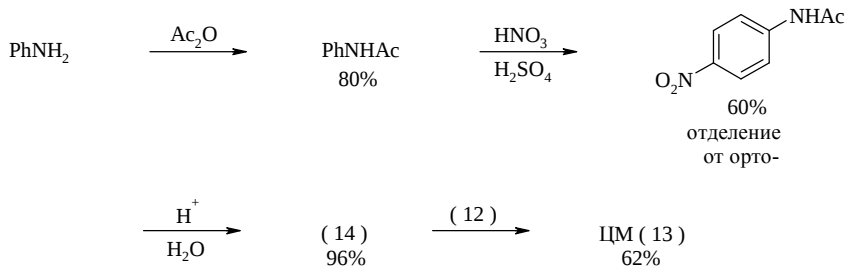
* α-Бромкислоты также можно получить бромированием бромом с POCl_3 ⁶⁹.

Анализ



Лучше всего проацилировать амин до нитрования: это гарантирует мононитрование и создаёт дополнительные стерические затруднения, что также способствует образованию *пара*-продукта (см. глава 2). Амины являются жёсткими⁷² основными нуклеофилами и поэтому (14) будут атаковать карбонильную группу (12), а не углеродный атом.

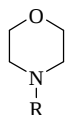
Синтезы^{71,73}



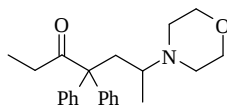
Реакции циклизации

Лёгкость образования цикла помогла нам получить пятичленные циклические ацетали из кетонов и семичленные гетероциклические соединения (см. глава 6). В этой главе мы рассмотрим, как получаются трёхчленные эпосиды. Образование цикла, как правило, предпочтительнее бимолекулярных реакций, дающих соединения с открытой цепью, при условии, что цикл является трёх-, пяти-, шести- или семичленным. Четырёхчленные циклы представляют особый случай, который обсуждается в главе 29, где все эти вопросы рассматриваются более полно.

Синтез морфолинов (15) является важным примером лёгкости циклизации. Замещённые морфолины часто являются составными частями молекул лекарств - примером может служить анальгетик фенодоксон⁷⁴ (16).



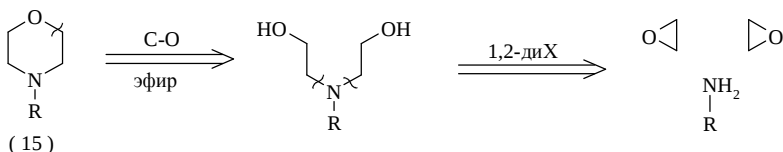
(15)



(16)

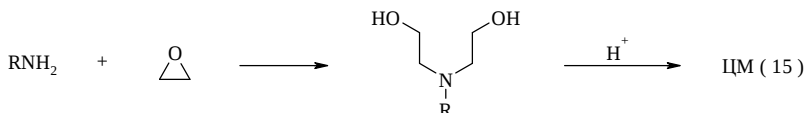
Соединение (15) является амином и простым эфиром. Разрыв эфира более лёгкий, при этом мы сохраняем симметричность при написании диола в качестве интермедиата (см. глава 4). Понятно, что данный диол является аддуктом амина и двух молекул окиси этилена.

Анализ



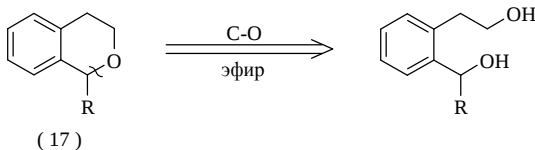
Синтез включает циклизацию, поэтому нет необходимости переводить один из спиртов в тозилат или галогенид: простое действие кислоты будет катализировать образование стабильного шестичленного цикла.

Синтез⁷⁵



Вследствие того, что циклизация протекает настолько легко, это обстоятельство может помочь нам обнаружить более удобные пути получения соединений, используя альтернативные подходы. Очевидный разрыв циклического эфира (17) требует наличия *орто*-дизамещённого бензола, который, без сомнений, может быть получен, но при таком подходе может получаться очень много, и даже в основном *пара*-соединение, вместо желаемого *орто*-.

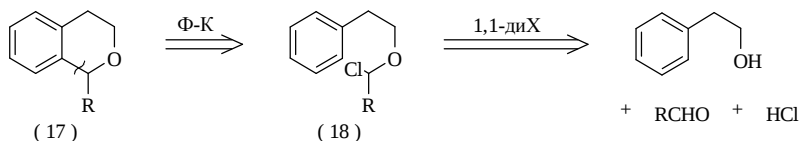
Анализ 1



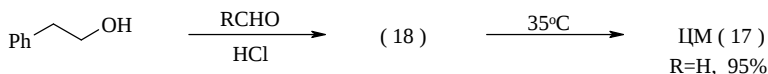
(17)

Альтернативный разрыв по Фриделю-Крафтсу требует наличия (18), представляющего собой довольно нестабильное соединение. Но едва ли составляет проблему то, что (18) нестабильно, потому что оно свободно циклизуется в (17). Реакция протекает при 35°C необходимости выделять (18) нет.

Анализ 2



Синтез⁷⁶



Итоговая стратегия

В главе 1 мы схематически изложили шаблон синтетического дизайна. Сейчас мы можем дополнить картину сложением основных положений из глав 2-7.

Анализ

1. Распознаем функциональные группы в целевой молекуле.
2. Расчлняем известными надёжными методами, используя ВФГ, если необходимо получить подходящую функциональную группу для дальнейшего расчленения. Разрываем:

- а) связи ароматического кольца с остальной частью молекулы, либо Ag-C либо Ag-X (главы 2-3).

- б) любую C-X связь (глава 4). Особо выделим

- (i) связи, соседние с карбонильными группами PCO-X (глава 4);
- (ii) разрывы двух групп в 1,1-; 1,2-; 1,3-диХ соединениях (глава 6);
- (iii) связи внутри циклов, поскольку реакции циклизации удобны (глава 7).

3. Повторяем (пробуем альтернативные подходы), так как необходимо дойти до доступных исходных веществ.

Синтез

1. Записываем схему, соответствующую анализу, добавляя необходимые реагенты и условия.

2. Экспериментально проверяем, чтобы удостовериться, что выбран действительно рациональный порядок стадий (глава 3).

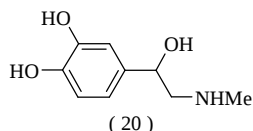
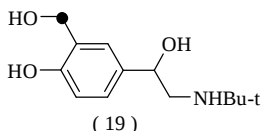
3. Проверяем, что аспекты хемоселективности (глава 5) были приняты во внимание, в частности, что нежелательные реакции не будут протекать ещё где-нибудь в молекуле. Если необходимо, используем защитные группы (см. глава 9).

4. Модифицируем схему в соответствии с пунктами 2 и 3, а также в соответствии с неожиданными неудачами или успехами известными или полученными из лабораторной практики.

Мы будем дополнять этот шаблон по ходу книги.

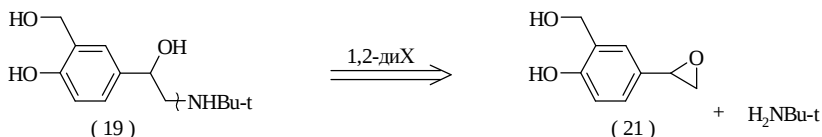
Пример: Сальбутамол

Лекарственный препарат от астмы сальбутамол (19) близок по строению к адреналину (20). Лишний атом углерода (• в 19) предотвращает опасные посторонние воздействия на сердце, а трет-бутильная группа пролонгирует действие препарата. Сальбутамол имеет три гидроксильные группы и аминную функциональную группу, но амин является только лишь частью 1,2-диX связи в молекуле.

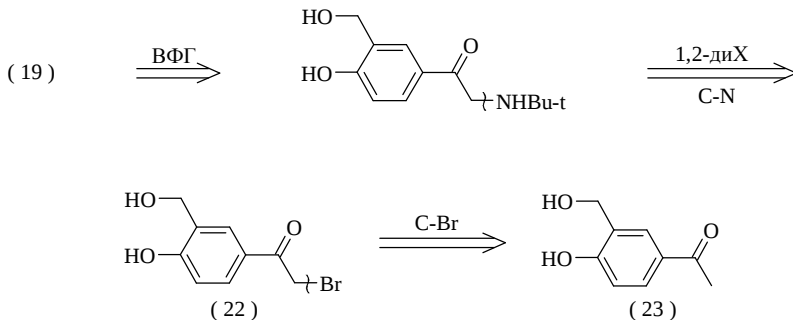


Это позволяет разрывать до эпоксида (21), и этот подход успешен (глава 30), но содержит в себе методы, которые мы ещё не обсуждали. Альтернативно этому можно сначала использовать ВФГ и оперировать с карбонильной степенью окисления, возвращаясь назад к α -бромкетону (22), который можно получить из кетона (23).

Сальбутамол: Анализ 1

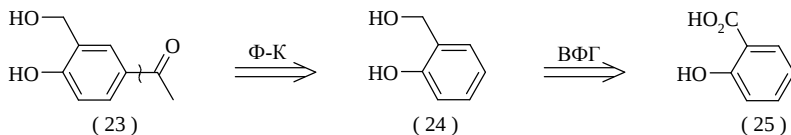


Анализ 2



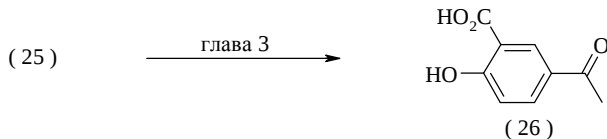
Понятно, что кетон (23) получается реакцией Фриделя-Крафтса, но как же нам получить исходный диол (24)? Возвращаясь назад к нашим установкам для ароматических синтезов (глава 3), мы обнаруживаем, что хороший подход - использовать доступные исходные вещества с уже проведённым *орто*-замещением, и очевидным кандидатом в этом случае является салициловая кислота (25).

Анализ 3



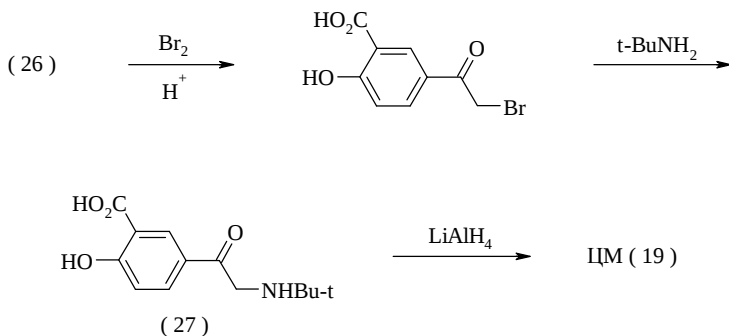
Превращение салициловой кислоты в кетон (26) было обсуждено в главе 3.

Синтез 1



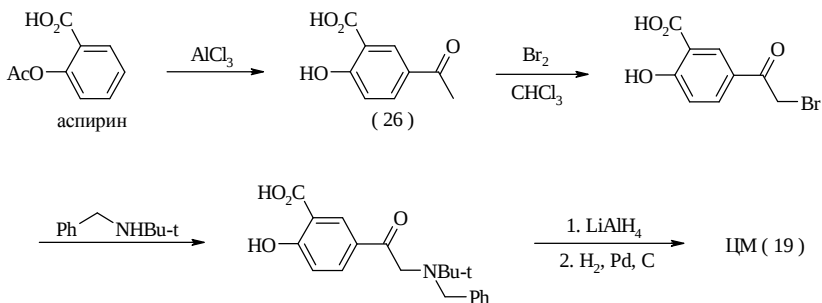
Если мы восстановим кислоту и кетон вместе в конце синтеза, это сэкономит нам одну стадию. Вот так выглядит полная схема синтеза.

Синтез 2



Проверяя данную схему с учётом хемоселективности NH-группы в (27), мы замечаем, что не исключено повторное взаимодействие с исходным бромкетеном или ещё с чем-нибудь, поэтому лучше её блокировать защитной группой. Это будет рассмотрено в главе 9, где будет введена бензильная группа, удаляемая гидрогенолизом. В лабораторной практике доказано, что бромировать (26) лучше в нейтральном растворе и конечная схема выглядит, как приведено ниже.

Синтез 3⁷⁷



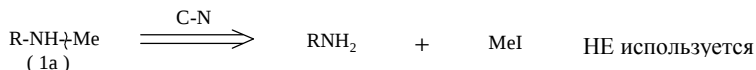
Этот синтез короток, эффективен и является образцом грамотного использования стратегических подходов, уже рассмотренных в этой книге, и включает предмет следующих двух глав: синтез аминов и использование защитных групп.

ГЛАВА 8

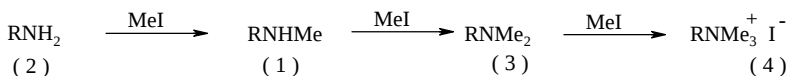
СИНТЕЗ АМИНОВ

Синтез аминов стоит того, чтобы его выделили в отдельную главу, потому что C-X-расщепление (1a), использованное для эфиров, сульфидов и подобных им соединений применительно к аминам явно не достаточно. Проблема заключается в том, что продукт (1) реакции как минимум также реакционноспособен, как и исходное соединение (2), если не более. Поскольку ощутим индукционный эффект метильной группы, то (1) реагирует далее, давая (3) и даже (4).

Анализ

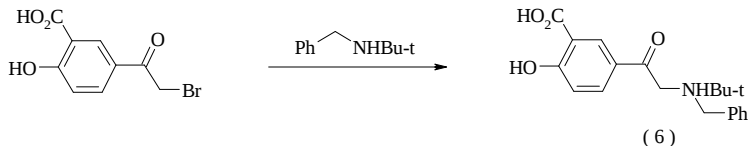
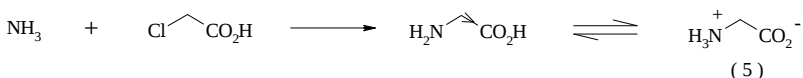


Синтез

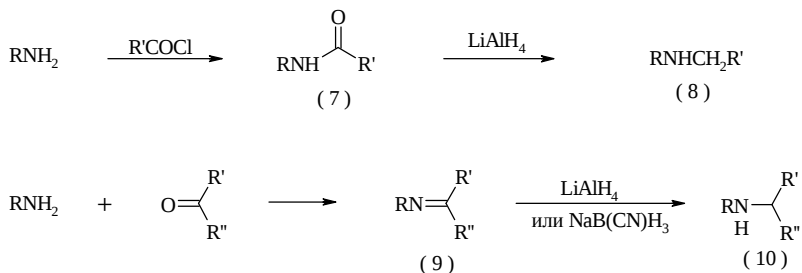


Введение в реакцию лишь одного эквивалента MeI невозможно, поскольку первая же образовавшаяся в ходе реакции молекула (1) будет конкурировать с молекулой (2) за MeI.

Эта реакция (алкилирование аминов алкилгалогенидами) иногда может быть использована, если продукт менее реакционноспособен, чем исходное соединение вследствие электронных (например 5) или стерических (например 6) факторов или если реакция внутримолекулярная. Второй пример (6) взят из синтеза сальбутамола, обсуждавшегося в главе 7. Если вы не сможете увидеть специфической причины, гарантирующей успех, реакцию лучше не проводить.

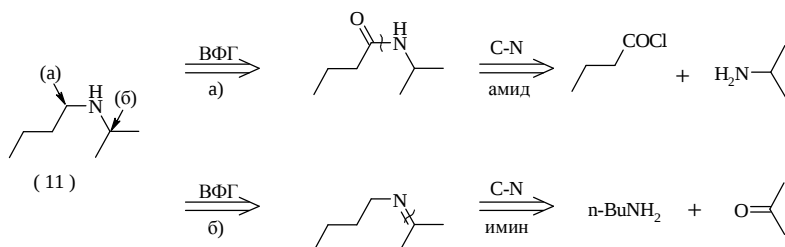


Основной рекомендацией, позволяющей обойти эту проблему является отказ от использования алкилгалогенидов и применение вместо последних электрофилов, которые дают относительно менее реакционноспособные продукты с аминами. Лучшими примерами таких электрофилов являются ацилгалогениды, альдегиды и кетоны. Продукты реакций амиды (7) и имины (9) могут быть восстановлены до аминов⁷⁸. Амидный метод неизбежно даёт лишнюю CH₂ группу (8), соседнюю с атомом азота, при этом иминный метод пригоден для получения аминов с разветвлёнными цепями (10).

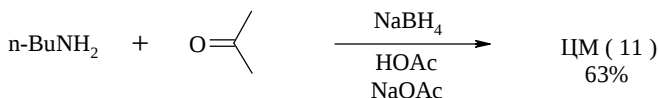


Следовательно, необходима предварительная ориентация ВФГ перед осуществлением C-N расчленения. Амин (11) может быть разорван обоими способами (см. Анализ). Амин (11) был синтезирован⁷⁹ по пути (б), при этом проводилось восстановление без выделения имина. Вне всякого сомнения, амидный путь может быть настолько же успешным.

Анализ

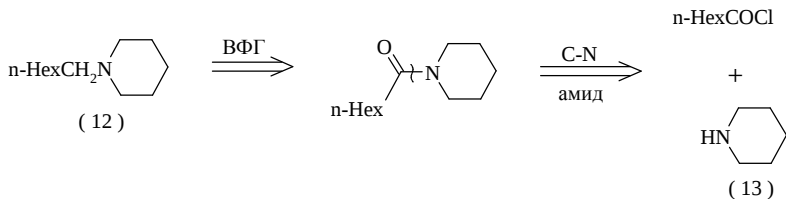


Синтез⁷⁹



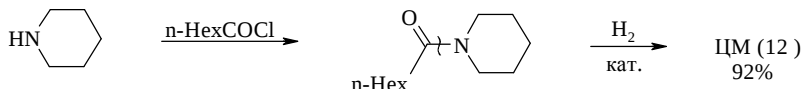
Более подходящим примером для амидного способа является циклический амин (12). Мы выбираем экзоциклическую CH_2 группу как объект для проведения ВФГ, поскольку циклический амин пиперидин (13) легкодоступен.

Анализ



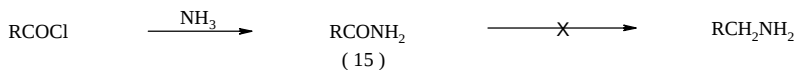
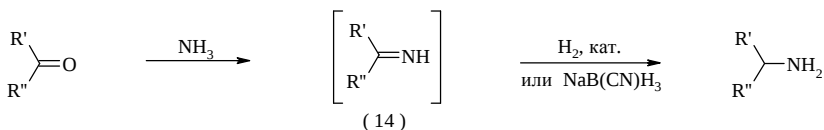
Синтез⁸⁰

В опубликованном синтезе было использовано каталитическое восстановление: в наши дни для этих целей, как правило, выбирают LiAlH_4 .



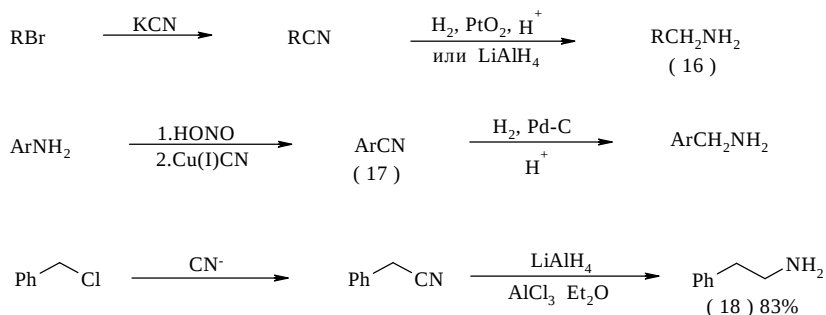
Первичные амины RNH_2

Незамещённые имины (14) являются нестабильными и, как правило, не могут быть получены с хорошим выходом, но первичные амины могут быть спокойно получены в одну стадию восстановительным аминированием без выделения промежуточного имина.



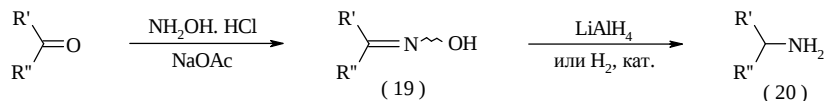
Первичные амины обычно не получают восстановлением амидов (15), но возможно использование других восстановительных процессов, которые несколько изменяют приведённую схему. Для получения неразветвлённых аминов (16) мы можем восстанавливать цианиды⁸¹. Этот метод особенно подходит для бензиламинов, поскольку арилцианиды (17) могут быть получены из диазониевых солей

(см. главу 2), а так же для гомологичных (бензильным) аминов⁸² (18), поскольку цианид ион легко вступает в реакцию с бензилгалогенидами.



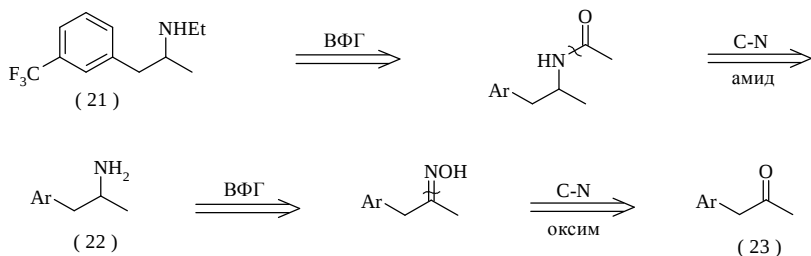
Расщеление снова требует предварительного ВФГ. Мы уже встречали примеры такого рода в главе 6.

Для первичных аминов с разветвлёнными цепями (20) оксимы (19) являются хорошими интермедиатами, поскольку они могут быть легко получены из кетонов, их дальнейшее восстановление как расщепляет слабую N-O-связь, так и восстанавливает C-N-связь. Перед разрывом так же необходимо провести ВФГ.



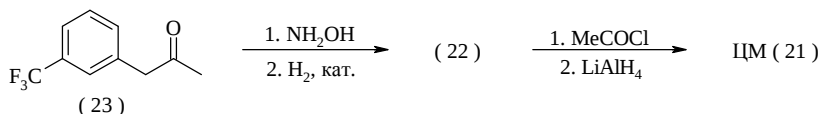
Синтез фенфлюрамина (21), лекарственного препарата, действующего на центральную нервную систему, иллюстрирует два метода разрыва аминов. Этильная группа может быть отчленена амидным методом, удалением разветвлённой цепи первичного амина (22). Это возможно осуществить через кетон (23) по оксимному методу.

Фенфлюрамин: Анализ

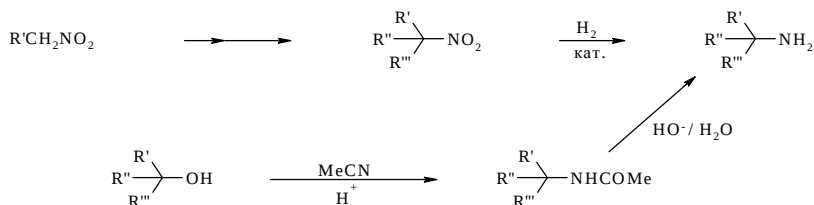


Синтез⁸³

Ни оксим, ни амид нет необходимости выделять – в опубликованном синтезе используют разные методы восстановления в двух случаях, что, без сомнения, выяснено в ходе эксперимента.



Алкилирование и восстановление алифатических нитросоединений представляет один из путей, по которому получают $t\text{-AlkNH}_2$, и он подробнее обсуждается в главе 22. Другой путь использует реакцию Риттера с последующим гидролизом амида.

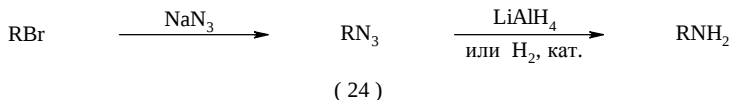


"Риттер"

Другие пути получения аминов с использованием восстановления

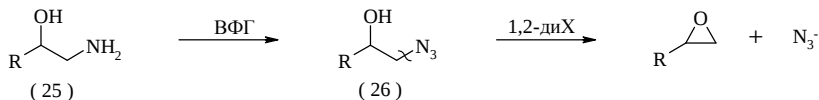
Мы уже видели, что ароматические амины получают восстановлением нитросоединений (глава 2) и алифатические нитросоединения могут быть использованы в этих же целях (глава 22).

Азиды (24) так же могут быть восстановлены до аминов^{78,84}. Важность этого метода заключается в том, что азид ион N_3^- действует как реагент NH_2^- , так что расщеление представляет нормальное расщеление для C-X связей. Другие реагенты для этого синтона обсуждаются в следующем разделе.



Амины типа (25), следовательно, могут быть получены восстановлением азидов (26), которые могут быть получены из эпоксидов и азид ионов.

Анализ



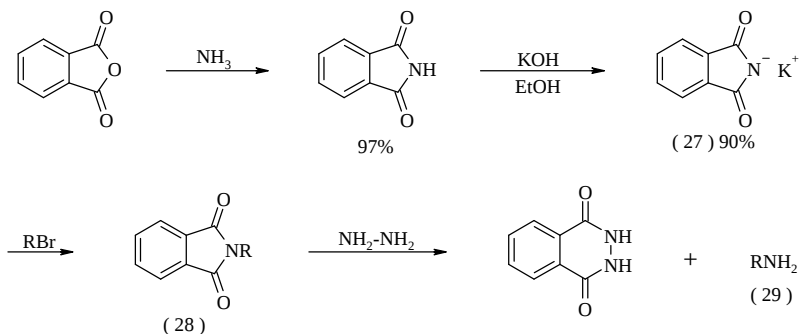
Синтез⁸⁵



Реагенты для синтона NH_2^-

Хотя NH_2^- может быть получен (NaNH_2 коммерчески доступный реагент), он является сильноосновным и обычно атакует протон (вызывая элиминирование) быстрее, чем происходит удаление галогенид-иона. Тем не менее, существуют различные реагенты, способные выполнять роль этого синтона, в ряду этих реагентов чаще всего используется и лучше других известен фталимид-ион (27).

Получение фталимида возможно из фталевого ангидрида, при этом обе карбонильные группы оказывают стабилизирующее действие на ион (27), вот почему калиевая соль является стабильным соединением⁸⁶. Анион (27) защищён так, что он может вступать в реакцию с алкилгалогенидом только единожды, образуя при этом замещённый фталимид (28), который может быть расщеплён гидразином ($\text{NH}_2\text{-NH}_2$) и выделяется первичный амин (29).

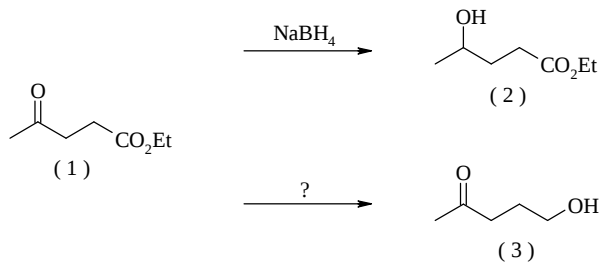


Фталимидный метод может быть рассмотрен в другом ракурсе, его использование в качестве защитной группы более полно обсуждается в следующей главе.

ГЛАВА 9

СТРАТЕГИЯ VI: ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ

Защитные группы иногда уже использовались в предыдущих главах, в этой главе идеи по их использованию представлены систематически. Защитные группы позволяют нам достаточно просто преодолеть проблемы хемоселективности (глава 5). Достаточно просто получить спирт (2) из кетоэфира (1) восстановлением более реакционноспособной карбонильной группы. Получение спирта (3) восстановлением менее реакционноспособной карбонильной группы является не столь простой задачей, но всё же выполнимой при использовании большей реакционной способности кетона к вводу защитной группы, которая не взаимодействует с LiAlH_4 , отличным восстанавливающим агентом. Очевидно, что в качестве защитной группы надо использовать ацеталь.



Синтез



Защитные группы должны:

1. Легко вводиться и легко удаляться.
2. Обладать большей устойчивостью по отношению к реагентам, которые могут реагировать с незащищённой группой.
3. Быть устойчивыми к действию как можно большего числа реагентов настолько, насколько это возможно.

В синтезе соединения (3) ацеталь получается просто и легко гидролизуется, оба процесса дают хорошие выходы, при этом ацеталь устойчив по отношению к таким реагентам, как основания, нуклеофилы, восстанавливающие агенты, которые могут атаковать не защищённый кетон, а также устойчив к действию LiAlH_4 , когда он атакует сложноэфирную группу. В наши дни известны доступные защитные группы⁸⁷

для всех функциональных группировок. В таблице 9.1 приведены некоторые наиболее важные. Мы уже видели применение некоторых из них на практике:

Глава 5: Бензилхлорформиат для защиты аминов.

Глава 5: Соли тиомочевины для защиты тиолов.

Глава 6: Дальнейшее обсуждение ацетальных защитных групп.

Глава 6: Поиск новых защитных групп.

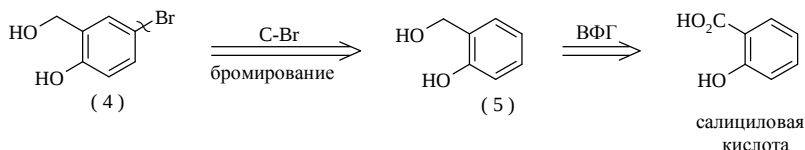
Глава 7: Бензил как защитная группа в аминном синтезе.

Глава 8: Множество примеров амидов и т.д. как защитных групп в синтезе аминов.

В этой главе приводятся примеры, иллюстрирующие другие типы защитных групп, кроме того, множество таких примеров будет возникать на всём протяжении изложения вплоть до конца пособия.

Ацетали могут также быть использованы для защиты диолов, при этом используются легкодоступные карбонильные соединения, такие как ацетон или бензальдегид - в качестве примера можно привести интермедиат (4) в синтезе салбутамола (см. главы 3 и 7). Атом брома находится в подходящем для немедленного расщепления положении, а исходное соединение (5) получают в одну стадию из салициловой кислоты (стратегия глава 3).

Анализ



При бромировании может легко окислиться реакционноспособный бензиловый спирт в соединении (5), поэтому вводится ацетальная защитная группа. Ацетальная защита может быть снята, давая при этом (4), но так как защитная группа была необходима в дальнейшем синтезе, она была оставлена на месте.

Синтез⁸⁸

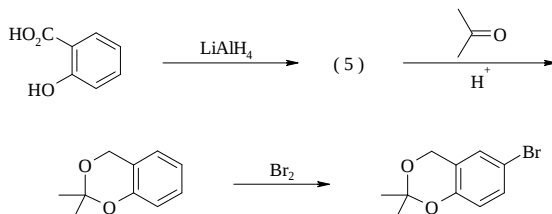
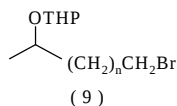
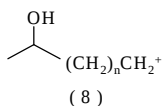
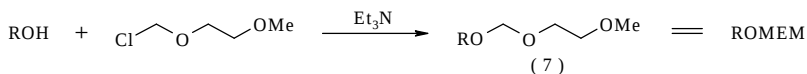
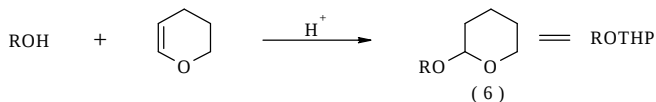


Таблица 9.1 – Защитные группы

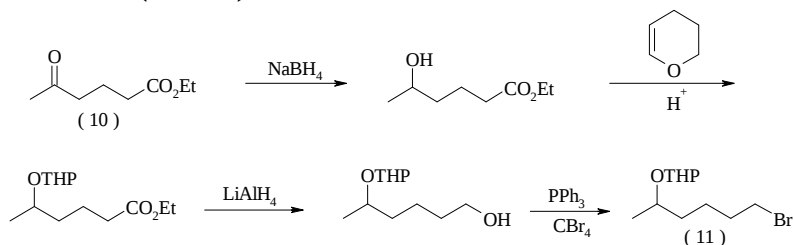
Группа	Защитная группа (ЗГ)	Условия ввода	Условия удаления	ЗГ устойчива к действию	ЗГ взаимодействует с
Альдегиды RCHO	Ацеталь $RCH(OR')_2$	$R'OH, H^+$	H^+/H_2O	Нуклеофилы, основания, восстанавливающие агенты	Электрофилы, окисляющие агенты
Кетоны	Ацеталь (кеталь)	-----	-----	-----	-----
Кислоты RCO_2H	Сложный эфир RCO_2Me RCO_2Et RCO_2CH_2Ph RCO_2Bu-t $RCO_2CH_2CCl_3$ Анион O_2^-	CH_3N_2 $EtOH/H^+$ $PhCH_2OH/H^+$ $t-BuOH/H^+$ CCl_3CH_2OH Основание	OH^-/H_2O OH^-/H_2O H_2 , кат. или HBr H^+ $Zn, MeOH$ Кислота	Слабые основания, электрофилы нуклеофилы	Сильные основания, нуклеофилы, восстанавливающие агенты электрофилы
Спирт ROH	Простые эфиры $ROCH_2Ph$ Ацетали THP MEM Сложные эфиры RCO_2R'	RCH_2Br , основание см. глава 6 $RCOCl$, пиридин	H_2 , кат. или HBr H^+/H_2O $ZnBr_2$ NH_3 , MeOH	Основания Основания Электрофилы, основания, окисление	Кислоты Кислоты Нуклеофилы
Фенол ArOH	Простые эфиры ArOMe Ацеталь ArOCH ₂ OMe	Me_2SO_4/K_2CO_3 $MeOCH_2Cl$, основание	HJ, HBr или PBr_3 $AcOH/H_2O$	Основания, слабые электрофилы Основания, слабые электрофилы	Атака электрофилами кольца Атака электрофилов в кольцо
Амин RNH_2	Амиды $RNHCOR'$ Уретаны $RNHCOOR'$ Фталимиды	$R'COCl$ Хлорформаты $R'OCOC$ см. глава 5 Фталевый ангидрид см. глава 8 см. глава 5	OH^-/H_2O H^+/H_2O $R'=CH_2RH$ H_2 , кат. или HBr $R'=Bu-t$ H^+ NH_2-NH_2 OH^-/H_2O	Электрофилы Электрофилы Электрофилы Электрофилы	Основания, нуклеофилы Основания, нуклеофилы Окисление
Тиолы RSH	$AcSR$	$RSH+AcCl$ + основание см. глава 9	OH^-/H_2O	Электрофилы	Окисление

Большим сюрпризом является то, что ацетали могут быть использованы для защиты простых спиртов равно так же, как и для защиты диолов. Два самых хороших примера – производные “ТНР” (6) и “МЕМ” (7). Эти защитные группы часто предпочитают простым эфирам (таблица 9.1), потому что они могут быть удалены в очень мягких условиях. Реагенты для “МЕМ” защитной группы обсуждены в главе 6.



“ТНР” – защитная группа была использована среди реагентов для синтона (8). Незащищённая ОН-группа может вступать в реакцию, давая при этом циклический эфир, поэтому в качестве реагентов выбраны защищённые бромоспирты (9). Они обычно получают из сложных кетоэфиров (10).

Синтез (для $n=3$)⁸⁹

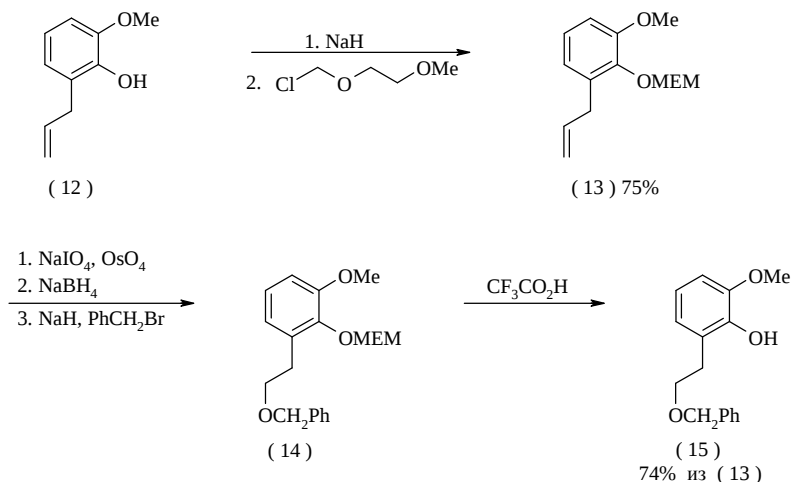


Реагент ($\text{PPh}_3 + \text{CBr}_4$), использованный для замещения ОН на Br, имеет повышенное сродство фосфора к кислороду. Другим продуктом (помимо 11) реакции является Ph_3PO . Реагент (11) использовался в синтезе⁹⁰ ингибитора фермента диплодиалида-А.

Когда молекула содержит несколько сходных функциональных групп, может возникнуть необходимость защитить каждую из них различным способом так, чтобы каждая защитная группа могла быть уда-

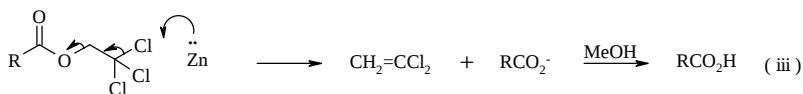
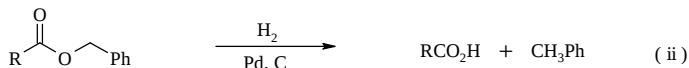
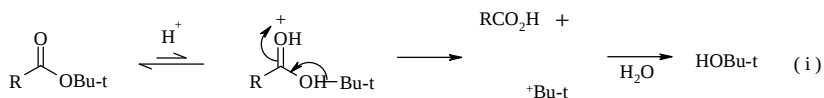
лена в различных условиях. Кори⁹¹ в синтезе гибберелиновой кислоты был необходим триол (15) только с одной свободной гидроксильной группой. Соединение (12) было доступно (глава 35) поэтому он защитил свободную OH-группу легкоснимаемой MEM-группой⁹², что привело к образованию (13), затем озонировал двойную связь, ввёл и защитил новую OH-группу и снял MEM-группу. Обратите внимание, что в соединении (14) три OH-группы, каждая из которых защищена различными способами.

Синтез



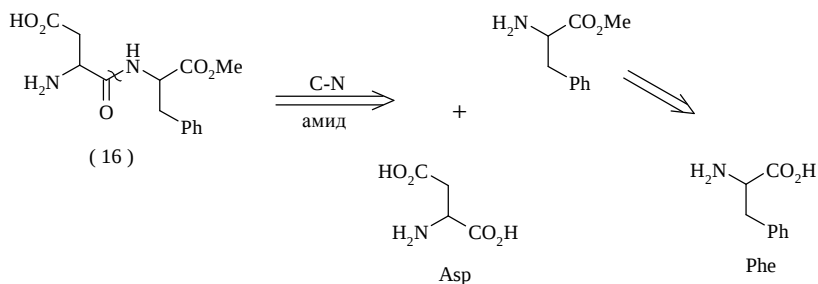
Спиртовые группы можно защитить получением из них сложных эфиров, однако сложноэфирные группы чаще используются в качестве защитных для кислот. В таблице 9.1 приведены четыре различных типа сложных эфиров, в каждом случае защита снимается при совершенно различных условиях. Нормальные эфиры (например RCO_2Et) могут быть гидролизваны в водной кислоте или основании при довольно жестких условиях. *t*-Бутиловые эфиры гидролизуются очень легко в кислоте по специфическому механизму ($a_{\text{AL}}1$) через *t*-бутил катион (i). Если гидролиз протекает достаточно бурно даже в мягких условиях, то бензиловый сложный эфир (подобно простому бензиловому эфиру или амину) может быть расщеплён гидрогенолизом (ii). Если в молекуле есть где-нибудь алкен, то двойная связь может подвергаться также гидрогенолизу, поэтому может быть использован трихлорэтиловый эфир:

он расщепляется металлическим цинком (iii). Один из этих наборов условий должен подойти к любому конкретному случаю.



Защитные группы для карбоновых кислот жизненно необходимы в пептидном синтезе. Проблема очевидна, если вы рассмотрите хотя бы синтез дипептидов. Эфир дипептида Asp-Phe-OMe (16) - подслащающее вещество, которое в 150 раз слаще, чем тростниковый сахар⁹³. Имеет смысл только один разрыв, если бы только индивидуальные кислоты Asp и Phe были легко доступными. Но как же нам получить данную специфическую аминогруппу в сочетании с двумя специфическими CO₂H-группами? В данном случае могут образоваться как димеры Asp-Asp и Phe-Phe, так и “неправильный” продукт Phe-Asp, в котором Asp также имеет вторую CO₂H-группу. Ответ прост - защита.

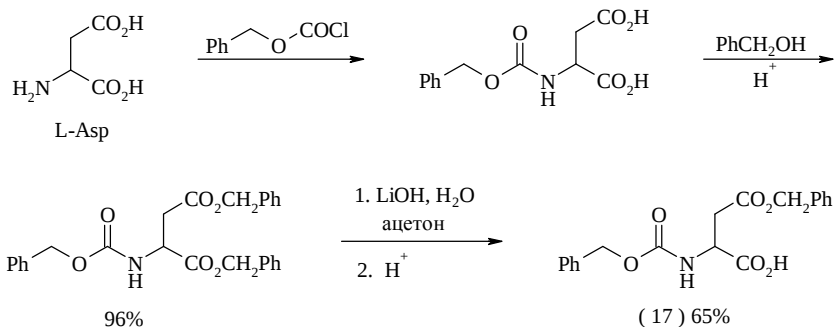
Анализ



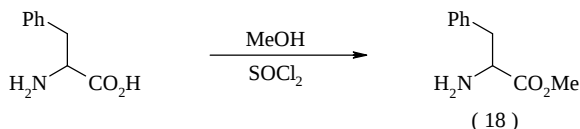
Asp может быть защищена полностью, CO₂H-группы как сложные эфиры, а NH₂-группа как уретан, подобным же образом может быть защищена CO₂H-группа в Phe, свободной остаётся лишь NH₂-группа Phe. Проблема заключается в том, чтобы затем освободить α-CO₂H-группу

Asp, оставив при этом защиту на другой CO₂H-группе. Химики, работающие с пептидами, знают, что это можно сделать мягким щелочным гидролизом. Для неспециалиста это так же не является неожиданностью, однако он может увидеть возможность участия соседней группы в гидролизе α-эфира. Условия проведения такого мягкого гидролиза он может найти в литературе.

*Защита Asp*⁹⁴

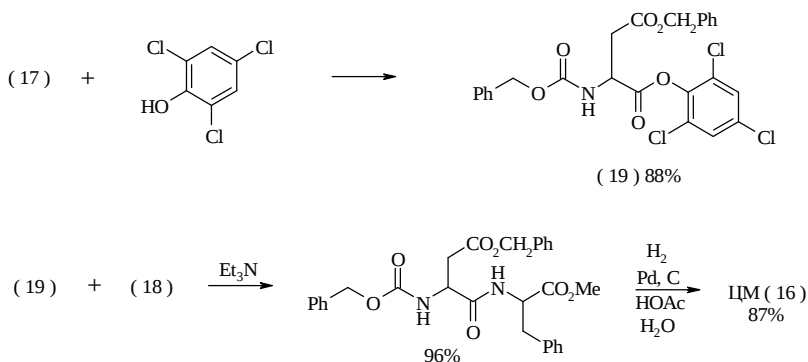


*Защита Phe*⁹⁵



Далее нам необходимо активировать свободную CO₂H-группу соединения (17), и мы должны сделать её более реакционноспособной, чем в обычном сложном эфире, потому как NH₂-группа будет реагировать со сложным эфиром только при определённых условиях (глава 4). Химики, занимающиеся синтезом пептидов⁹³, с этой целью выбрали в качестве реактива трихлорфениловый эфир (19), хотя существует множество альтернатив. После того как (18) и (19) прореагировали между собой, всё что остаётся сделать - это снять защитные группы: в качестве таковых были выбраны бензильные группы, потому что все они могут быть сняты в одну стадию гидрогенолизом.

Синтез⁹³

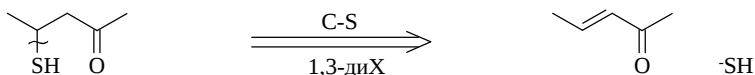
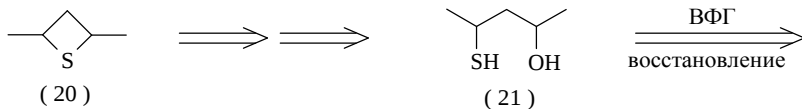


Обратите внимание, что стратегически слабый, но существенный для синтеза частичный гидролиз, дающий соединение (17), является единственной стадией с низким выходом. Все другие выходы очень высоки, поэтому незначительные потери, связанные с введением и снятием защитных групп, не играют существенной роли.

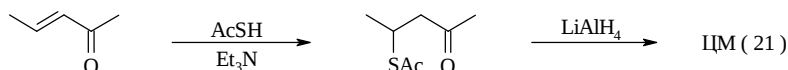
Несмотря на то, что защитные группы существенны не только в пептидном синтезе, но и в других областях органического синтеза, всё же факт их использования по-прежнему признаётся химиками не совсем удачным, так как это требует непродуктивных стадий постановки и снятия защитных групп. Иногда стадию можно сэкономить комбинированием стадии удаления защитной группы с другой какой-нибудь более продуктивной стадией.

В синтезе гетероцикла (20) потребовалось соединение (21) в качестве промежуточного продукта⁹⁶. Анализ прост, так как мы имеем дело с 1,3-диХ-соединением (глава 6). Мы уже видели, что необходимо (глава 5) защитить HS^- -группу от последующих реакций, и тогда мы использовали тиомочевину как один из вариантов защитной группы для HS^- . В данном синтезе использование ацетильной защитной группы лучше, так как при восстановлении LiAlH_4 восстанавливается кетон и снимается защитная группа в одну стадию.

Анализ



Синтез⁹⁶

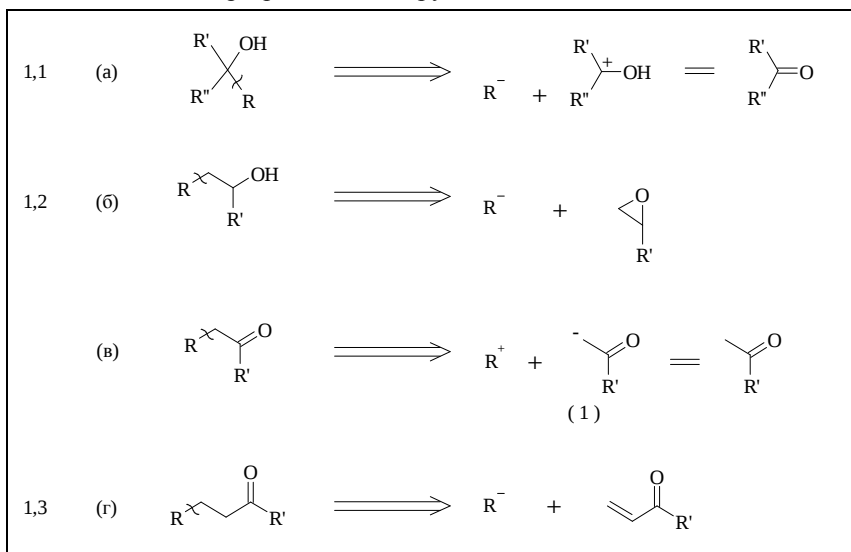


ГЛАВА 10

ОДНОГРУППОВЫЕ С-С-РАЗРЫВЫ I: СПИРТЫ

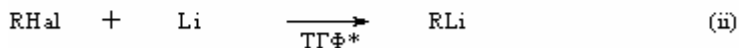
В данной главе мы расстаёмся с разрывами между углеродом и другими атомами и обращаемся к не столь очевидным С-С-разрывам. Эти разрывы не столь очевидны, потому что органические молекулы содержат множество С-С-связей и мы должны определить какую из них разорвать. Иногда эти разрывы оказываются проще, чем С-Х-разрывы. Реагенты доступны как для электрофильного (например RBr), так и для нуклеофильного (RMgBr) углерода, тогда как гетероатомы почти всегда присоединяются как нуклеофилы. Разрывы, с которыми мы сталкивались в главе 6, представленные в таблице 10.1, так же используются для С-С-разрывов типа (а), (б) и (г). Для типа (в) это имеет смысл, чтобы избежать обращения полярности (глава 7) и использовать естественную полярность енолят иона (1). Хотя мы используем способы, логически вытекающие из нашего опыта работы с двухгрупповыми С-Х-разрывами, теперь мы имеем дело только с одной функциональной группой и поэтому должны называть эти разрывы разрывами одной группы (одногогрупповыми). Разрывы (а) и (б) обсуждаются в этой главе, (в) и (г) в главе 13.

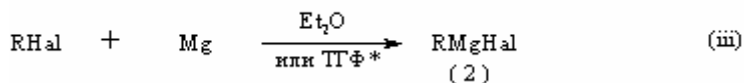
Таблица 10.1 C-C разрывы одной группы



Реагенты для карбонильного синтона

Разрывы (a), (б) и (г) в таблице 10.1 все требуют реагентов для карбанионного синтона R⁻. Простые карбанионы почти никогда не образуются в реакциях, поэтому нам требуются реагенты, в которых углерод соединён с более электроположительным атомом, таким как металл. Наиболее популярны Li и Mg. Бутиллитий (BuLi) является коммерчески доступным реагентом, а другие литий алкилы могут быть получены из BuLi обменом (i). Реактивы Гриньяра (2) обычно получают непосредственно из алкилгалогенидов и металлического Mg (iii) - метод также доступный для RLi (ii). Все эти методы также применимы для ароматических соединений. Превращение RHal в RLi или RMgBr включает формальную смену полярности.





* ТГФ, тетрагидрофуран

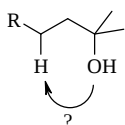


1,1 С-С разрывы

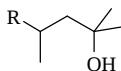
Синтез спиртов

Любой спирт может быть расчленён по С-С связи соседней с атомом кислорода[(а) в таблице 10.1], давая при этом альдегид или кетон и реактив Гриньяра в качестве исходных веществ.

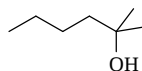
В 1963 году несколько химиков⁹⁷ предприняли попытку изучить возможность контроля окисления углеводородной цепи гидроксильной группой в той же молекуле (3) (внутримолекулярное окисление спиртов). Для этой цели они решили получить спирты с разветвлённой (4) и неразветвлённой (5) боковой цепью.



(3)



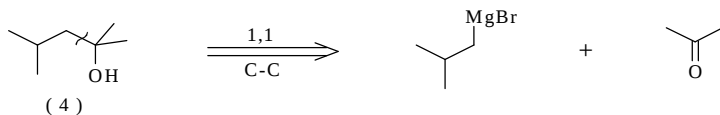
(4)



(5)

Разрывы С-С-связи соседней с гидроксильной группой обнаруживают, что оба эти соединения могут быть получены из ацетона и реактива Гриньяра. Оба алкилгалогенида являются продажными реагентами, поскольку их синтезы тривиальны. Полностью записанный для ЦМ (4) метод обычно пишется суммарно для ЦМ (5).

Анализ

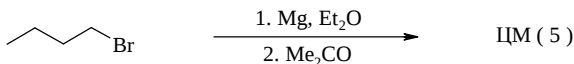
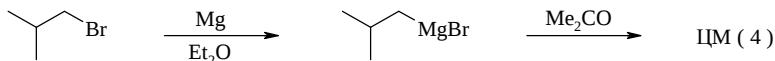


(4)



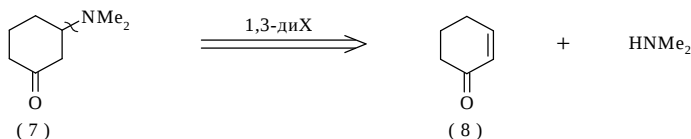
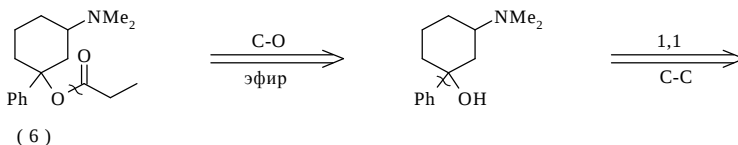
(5)

Синтез



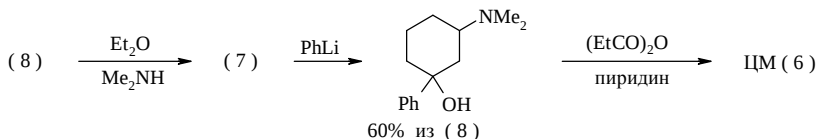
В более сложных примерах дальнейшие разрывы или операции могут понадобиться до или после Гриньяровских стадий. Соединение (6)⁹⁸ было необходимо для изучения его возможностей как анальгетика. Разрывая эфир, получаем спирт, и дальнейший С-С-разрыв фенильной группы даёт простое циклическое соединение (7), известный случай для 1,3-диХ разрыва (см. глава 6).

Анализ



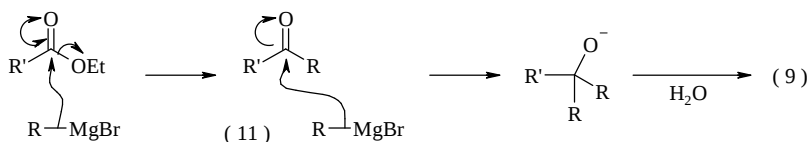
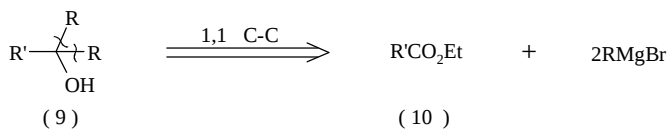
Этот синтез был выполнен с использованием PhLi для получения Ph⁻ и ангидрида для получения сложного эфира. Енон (8) является доступным соединением.

Синтез⁹⁸



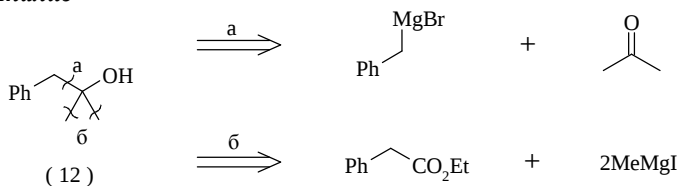
Альтернативный метод для спиртов, имеющих две одинаковые группы R (9), заключается в одновременном отрыве их обеих (сложный эфир (10) является исходным веществом). В данной реакции одна моле

кула реактива Гриньяра вытесняет EtO^- из сложного эфира (10), давая кетон (11). Последний более реакционноспособен, чем сложный эфир, и немедленно захватывает вторую молекулу реактива Гриньяра.



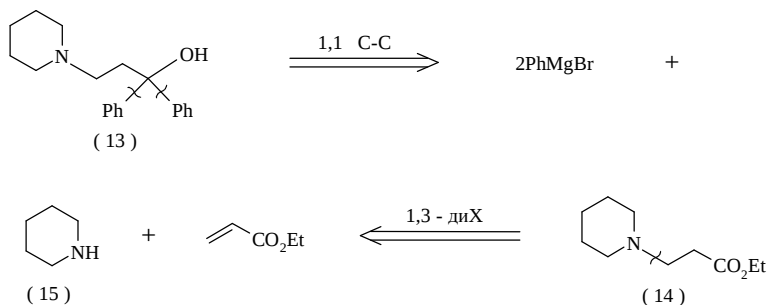
Парфюмерный спирт (12), ацетат которого имеет⁹⁹ “неповторимый запах облачной долины гиацинтов”, может быть разорван двумя способами. Синтезы, проведенные обоими путями, успешны.

Анализ

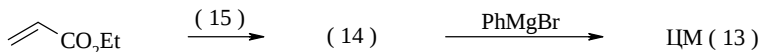


Мышечный релаксант пириндол¹⁰⁰ (13) требует отрыва двух фенольных групп, давая эфир (14), который легко получается из пиперидина (15) и акрилового эфира.

Пириндол: Анализ

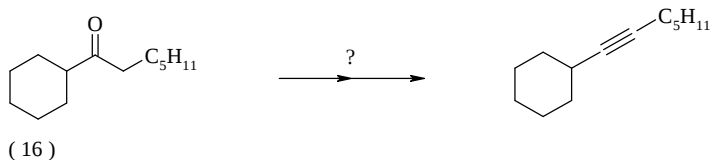


Синтез¹⁰¹

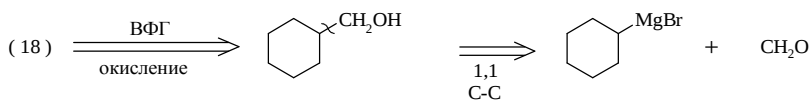
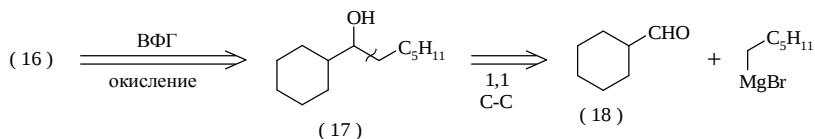


Синтез альдегидов и кетонов

Самый простой способ получения альдегидов и кетонов через такой разрыв заключается в окислении соответствующих спиртов. Lythgoe¹⁰⁰ выбрал этот путь, когда ему был необходим кетон (16) для демонстрации синтеза нового алкина. Возврат к спирту (17) проводим методом ВФГ, за которым следует разрыв боковой цепи, что даёт альдегид (18), который может быть получен подобным способом.



Анализ



Наиболее популярные окисляющие агенты являются соединениями хрома (VI), и современные варианты включают ПХХ¹⁰³ (пиридин-хлорхромат) и ПБХ¹⁰⁴ (придинбихромат). В таблице 10.2 приведены также и другие агенты, с которыми вы можете столкнуться.

Синтез¹⁰²

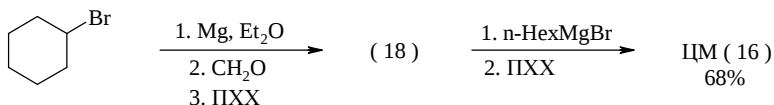
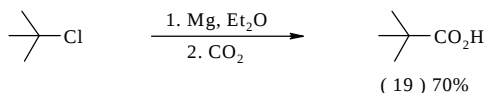
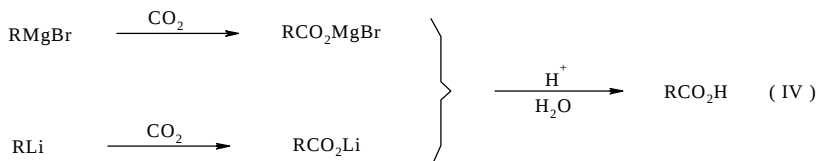


Таблица 10.2 – Окисляющие агенты для превращения спиртов
в альдегиды и кетоны*

Название	Метод	Для $RCH_2OH \rightarrow RCHO$
-----	$Na_2Cr_2O_7 / H^+$	Отгонка $RCHO$ по мере образования
Джонса	CrO_3, H_2SO_4 , ацетон	Отгонка $RCHO$ по мере образования
Коллинза	CrO_3 , пиридин	Проводится в CH_2Cl_2
ПХХ ¹⁰³	CrO_3 , пиридин, HCl	Не требует дополнений
ПБХ ¹⁰⁴	$2 \text{ Pyt } H^+ Cr_2O_7^{2-}$	Проводить в CH_2Cl_2
Моффата	$Me_2SO + RN=C=NR$ (DCC)	Не требуется дополнений

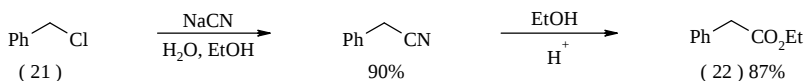
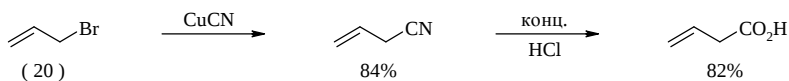
Карбоновые кислоты

В случае карбоновых кислот прямой разрыв возможен, но при той степени окисления углерода, в которой он находится в карбоксильной группе, более высокую степень окисления имеет только углерод в CO_2 . Особенно удобен CO_2 в виде “сухого льда”, так как он реагирует с реактивами Гриньяра или с RLi только один раз (IV). Этот метод дополняет гидролиз цианидов (V), поскольку разрыв является подобным, но полярность отличается. Следовательно, трет-алкилкарбоновая кислота (19) не будет получаться по цианидному методу, так как замещение у третичного атома углерода будет осложнено. В этом случае применение метода Гриньяра оправдано¹⁰⁵.



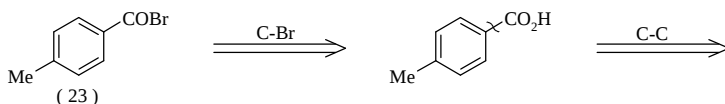
* См. дома главы 5,6,7 для более плодотворного обсуждения

Применение цианидного метода¹⁰⁶ целесообразно в случае реакционноспособных аллил- (20)¹⁰⁷ и бензил- (21)¹⁰⁷ галогенидов и имеет преимущество, потому что сложные эфиры (например (22)) можно получать, если это необходимо, непосредственно из цианида¹⁰⁷.

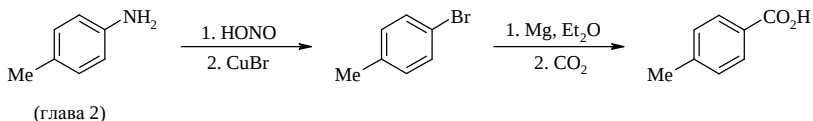


Зачастую кислоты могут быть превращены в ряд производных (глава 4) через хлорангидриды с тем, чтобы ВФГ или С-Х-разрывы могли быть необходимы до и после С-С-разрыва. Бромангидрид кислоты (23) требует разрыва по Гриньяру, так как нуклеофильное замещение арилгалогенидов является ненадёжной реакцией.

Анализ

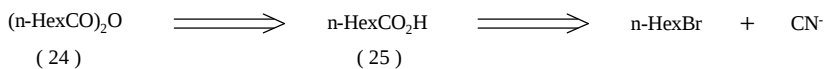


Синтез^{105, 108}

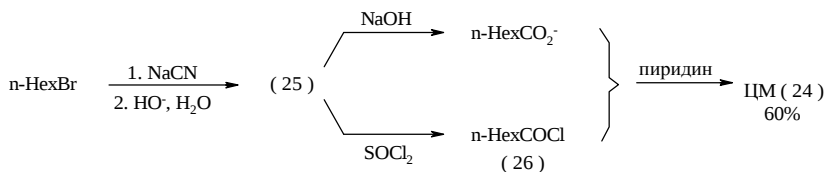


Для получения ангидрида (24) нужен хлорангидрид кислоты (26), получаемый из кислоты (25) и SOCl_2 . Эта алифатическая кислота (25) может быть получена по цианидному методу.

Анализ



Синтез¹⁰⁹



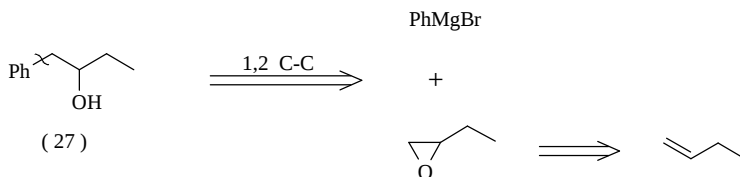
1,2 C-C Разрывы

Синтез спиртов

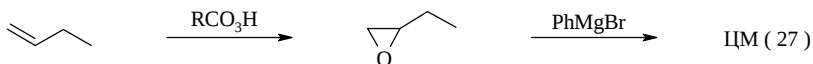
В данном случае очень хорошо работает эпоксидный способ (VI) при условии, что эпоксид не имеет слишком много заместителей. Этим способом может быть получен спирт (27), используемый в парфюмерии¹¹⁰.



Анализ



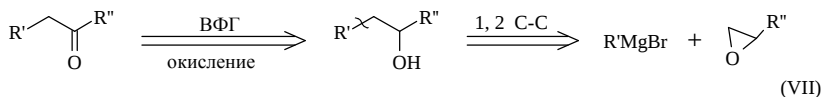
Синтез¹¹⁰



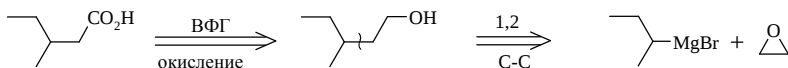
Такой синтез спирта имеет преимущество, потому что он стереоспецифичен (см. глава 12).

Синтез карбонильных соединений

Карбонильные соединения вновь могут быть получены из спиртов окислением потому что может быть использован такой же разрыв (vii). Кислота (28) является примером.

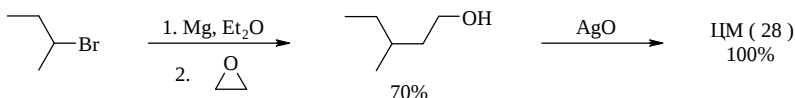


Анализ



(28)

Синтез¹¹¹



Более прямой метод – обращение полярности (см. пункт (с) в таблице 10.1) рассматривается в главе 13.



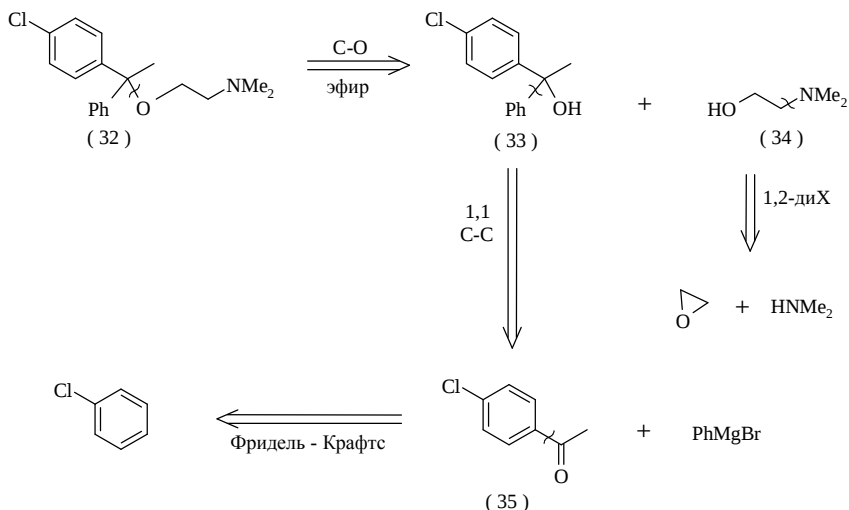
Другие соединения, получаемые из спиртов

Большинство С-Х разрывов из глав 2-9 в конечном счёте приводили в результате анализа к спиртам в качестве исходных веществ. В этой главе введено построение углеродного скелета этих спиртов, и поэтому теперь возможен полный синтез большого числа соединений. В таблице 10.3 представлен список соединений, получаемых из спиртов.

В 1979 году химики с целью изучения¹¹² эффектов электроноакцепторных групп на S_N1 реакции решили получить для этой цели (29). Третичный алкилхлорид должен получаться из спирта (30), мы можем продолжить разрыв и получить молекулу ацетона (этот и альтернативный путь упоминались на странице 101).

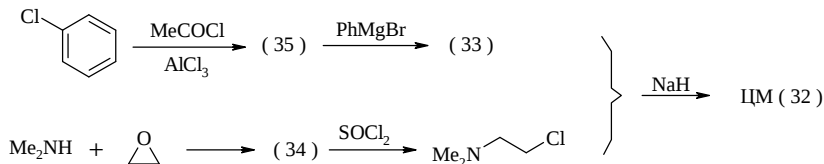
Вторым примером является антигистаминный препарат (32)¹¹³. Разрыв простого эфира с написанием ОН-групп на обеих частях (глава 4) даёт два приемлемых фрагмента. Один из них (34) является аддуктом амина и эпоксида (глава 6), другой (33) является очевидным продуктом реакции Гриньяра. Лучше всего оторвать фенильную группу, так как затем у нас не будет возникать проблем с получением моно-Гриньяра из *p*-дихлорбензола. Для кетона (35) мы можем использовать разрыв по Фриделю-Крафтсу.

Анализ



Синтез¹¹³

Галогенид, требующийся для синтеза простого эфира, легче всего получить из аминоспирта.

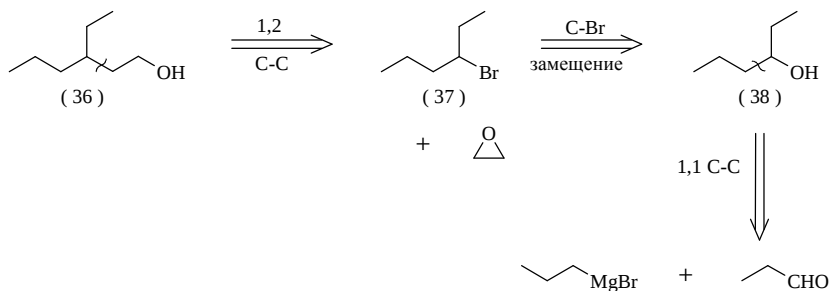


Повторение

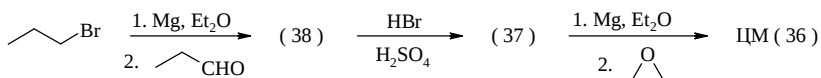
Исходными веществами для синтеза спиртов по Гриньяру являются алкилгалогениды и альдегиды или кетоны. Эти исходные веществ-

ва сами получают из спиртов замещением или окислением. Следовательно, представляется возможным построение больших молекул с использованием однотипных методов. Простой пример представляет спирт (36), требовавшийся как часть большого проекта¹¹⁴ по синтезу аутентичных образцов всех разветвлённых октанолов для сравнения с неизвестным образцом (для сравнительного анализа). Разрыв по Гриньяру даёт галогенид (37), который получают из другого спирта (38), который в свою очередь может быть получен по другой реакции Гриньяра.

Анализ



Синтез¹¹⁴



ЛИТЕРАТУРА

Общая

Ap Simon: J. Ap Simon, ed., *The Total Synthesis of Natural Products*. Wiley-Interscience, New York, 3 volumes, 1973-1977.

Carruthers: W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, Second Edition, Cambridge University Press, 1978.

Drug Synthesis: D. Lednicer and L. A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley, New York, 1977.

Fleming, Orbitals: I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, 1976.

Fleming, Synthesis: I. Fleming, *Selected Organic Syntheses*, Wiley, London, 1973.

Houben-Weyl: E. Müller, ed., *Methoden der Organischen Chemie*, Fourth Edition, Thieme, Stuttgart, Many Volumes, 1912-1981.

House: H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, Second Edition. Benjamin, Menlo Park, 1972.

Perfumes: T. F. West, H. J. Strausz, and D. H. R. Banon, *Synthetic Perfumes*, Arnold, London, 1949.

Pesticide Manual: C. A. Worthing ed., *The Pesticide Manual*, Sixth Edition, British Crop Protection Council, Croydon, 1979.

Pesticides: R. J. W. Cremllyn, *Pesticides: Preparation and Mode of Action*, Wiley, Chichester, 1978.

Vogel: B. S. Furniss, A. J. Hannaford, V. Rogers, P. W. G. Smith, and A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. Fourth Edition, Longman, London, 1978.

Специальная

1. S. Warren, *Designing Organic Syntheses*, Wiley, Chichester, 1978.

2. H. Pommer and A. Nürrenbach, *Pure Appl. Chem.*, 1975, 43, 527; *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 1977, 16, 423.

3. A. F. Tomas in *Ap Simon*, Vol.2, pp.4-7.

4. G. T. Pearce, W. E. Core, and R. M. Silverstein, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 2797.

5. *Drug Synthesis*, pp.9-10; H. Salkowski, *Ber.*, 1895, 28, 1917.

6. P. H. Gore in *Friedel-Crafts and Related Reactions*, ed. G. A. Olah, Vol.III, part 1, Interscience, New York, 1964, p. 180.

7. W. Weinrich, *Ind. Eng. Chem.*, 1943, 35, 264; S.H.Patinkin and B. S. Friedman in ref.6, Vol.II, part 1, p.81.

8. E. L. Martin, *Org. React.*, 1942, 1, 155.

9. R. C. Fuson and C. H. McKeever, *Org. React.*, 1942, 1, 63.

10. *Perfumes*, p. 141; cf. J. R. Holum, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4814.

11. Ref.6, Vol.II.
12. Ref.6, Vol.III.
13. H. S. Booth, H.M.Elsey, and P.E.Burchfield, *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, 57, 2066.
14. J. R. Johnson and L. T. Sandborn, *Org. Syth. Coll.*, 1932, 1, III; H. E. Ungnade and E. F. Orwoll, *Ibid.*, 1955, 3, 130; Vogel, p.660.
15. H. T. Clarke and R. R. Read, *Org. Syth. Coll.*, 1932, 1, 514.
16. *Pesticides*, p.154; *Pesticide Manual*, p.537.
17. J. M. Tedder, A. Nechvatal, and A. H. Jubbs, *Basic Organic Chemistry*, Part 5, Industrial Products, Wiley, London, 1975, p.574.
18. Ref.17, pp.463-467.
19. *Perfumes*, p.162; G. Baddeley, G. Holt, and W. Pickles, *J. Chem. Soc.*, 1952, 4162.
20. Ref.17, p.564.
21. M.S.Carpenter, W. M. Easter, and T. F. Wood, *J. Org. Chem.*, 1951, 16, 586.
22. D. J. Byron, G. W. Gray, A. Ibbotson, and B. M. Worrall, *J. Chem. Soc.*, 1963, 2253; D. J. Byron, G. W. Gray, and R. C. Wilson, *J. Chem. Soc (C)*, 1966, 840.
23. H. A. Scarborough and W. A. Waters, *J. Chem. Soc.*, 1926, 559.
24. *Drug Synthesis*, pp.9-10; *U.S. Pat.*, 1954, 2, 689, 248; *Chem. Abstr.*, 1956, 50, 2671b.
25. J. L. Simonsen and M. G. Rau, *J. Chem. Soc.*, 1917, 220; R. O. Clinton, U. J. Salvador, S. C. Laskowski, and M. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 592.
26. D. T. Collin, D. Hartley, D. Jack, L. H. C. Lunts, J. C. Press, A. C. Ritchie, and P. Toon, *J. Med. Chem.*, 1970, 13, 674.
27. J. H. Burckhalter, F. H. Tendick, E. M. Jones, P. A. Jones, W. F. Holcomb, and A. L. Rawlins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 1363.
28. *Pesticides*, p.118; *Pesticide Manual*, p. 208.
29. A. H. Blatt, *Org. React.*, 1942, 1, 342.
30. H. Wynberg, *Chem. Rev.*, 1960, 60, 169.
31. *Pesticides*, p. 198.
32. *Perfumes*, p. 260.
33. *Pesticides*, p. 152; *Pesticides Manual*, p.446; W. Schäfer, L. Eue, and P. Wegler, *Ger. Pat.*, 1958, 1,039,779; *Chem. Abstr.*, 1960, 54, 20060i.

34. A. G. Davies, J. Kenyon, and L. W. F. Salame, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3148.
35. M. H. Benn and M. G. Ettlinger, *Chem. Commun.*, 1965, 445.
36. J. M. Boyer and J. Hamer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 951.
37. O. M. Halse, *J. Prakt. Chem.*, 1914, (2)89, 451.
38. W. T. Olson, H. F. Hipsher, C. M. Buess, I. A. Goodman, I. Hart, J. H. Lamneck, and L. C. Gibbons, *J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69, 2451; *Perfumes*, p.219; *Vogel*, p.755.
39. *Perfumes*, p.226.
40. J. E. Baldwin, J. de Bernardis, and J. E. Patrick, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 353.
41. J. E. Cranham, D. J. Higgons, and H. A. Stevenson, *Chem. Ind. (London)*, 1953, 1206; cf. H. A. Stevenson, R. F. Brookes, D. J. Higgons, and J. E. Cranham, *Brit. Pat.*, 1955, 738, 170; *Chem. Abstr.*, 1956, 50, 10334b.
42. *Drug Synthesis*, p.14; S. M. McElvain and T. P. Carney, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 2592.
43. *Drug Synthesis*, p. 111; S. Veibel, *Ber.*, 1930, 63, 1582, 2074; L. Spiegler, *U. S. Pat.*, 1960, 2,947,781; *Chem. Abstr.*, 1961, 55, 7353f; M. Freifelder, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 1092; G. Wilbert and J. de Angelis *U.S. Pat.*, 1958, 2, 998, 450; *Chem. Abstr.*, 1962, 56, 2381e.
44. M. Bergmann and L. Zervas, *Ber.*, 1932, 65, 1192.
45. *Drug Synthesis*, p. 44; O. H. Hubner and P. V. Petersen, *U. S. Pat.*, 1958, 2,830,088; *Chem. Abstr.*, 1958, 52, 14690i.
46. H. H. Hodgson and E. R. Ward, *J. Chem. Soc.*, 1949, 1316.
47. Dr. A. Topham, Personal Communication.
48. L. I. Smith and J. A. Sprung, *J. Am. Chem. Soc.*, 1943, 65, 1276.
49. P. Ruggli and A. Maeder, *Helv. Chim. Acta*, 1942, 25, 936.
50. T. Tojima, H. Takeshiba, and T. Kinoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1979, 52, 2441.
51. *Perfumes*, p.315.
52. F. Näf, R. Decorzant, and W. Thommen, *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58, 1808; M. Rosenberger, D. Andrews, F. DiMaria, A.J. Duggan, and G. Saucy, *Ibid.*, 1972, 55, 249; C. Feugas, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1963, 2568.
53. H. J. Dauben, H. R. Ringold, R. H. Wade, D. L. Pearson, and A. G. Anderson, *Org. Synth. Coll.*, 1963, 4, 221.
54. B. Tchoubar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1949, 160, 164, 169.
55. *Drug Synthesis*, pp. 95-96; D. F. Reinhold, R. A. Firestone, W. A. Gaines, J. M. Chemerda, and M. Sletzinger, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 1209.
56. E. J. Corey, J. - L. Gras, and P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 809.
57. R. O. Clinton, U. J. Salvador, S. C. Laskowski, and M. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 592.
58. J. L. Everett, J. J. Roberts, and W. C. J. Ross, *J. Chem. Soc.*, 1953, 2386.

59. J.L.C. Kachinsky and R.G. Salomon, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 3235.
60. *Pesticides*, p. 142; *Pesticide Manual*, p. 145; *Vogel*, p. 754.
61. J. B. Hendrickson and C. Kandall, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 343; W. L. Judefind, and E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, 1920, 42, 1043.
62. M. Freifelder, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 2386.
63. G. Büchi and H. Wüest, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 1122.
64. T. Nakajima, S. Masuda, S. Nakashima, T. Kondo, Y. Nakamoto, and S. Suga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1979, 52, 2377.
65. R. Adams and C. R. Noller, *Org. Synth. Coll.*, 1932, 1, 109; W. D. Langley, *Ibid.*, 127.
66. P. A. Levene, *Org. Synth. Coll.*, 1943, 2, 88.
67. O. Widman and E. Wahlberg, *Ber.*, 1911, 44, 2065.
68. E. M. Schultz and S. Mickey, *Org. Synth. Coll.*, 1955, 3, 343.
69. C. S. Marvel, *Org. Synth. Coll.*, 1955, 3, 523, 848.
70. G. F. MacKenzie and E. K. Morris, *U.S. Pat.*, 1958, 2, 848, 491; *Chem. Abstr.*, 1959, 53.1151b.
71. E. K. Harvill, R. M. Herbst, and E. G. Schreiner, *J. Org. Chem.*, 1952, 17, 1597.
72. *Fleming, Orbitals*. p.34.
73. *Vogel*, pp.684-687.
74. M. Bockmühl and G. Ehrhart, *Liebigs Ann. Chem.*, 1948, 561, 12.
- 75 N. H. Cronwell, in *Heterocyclic*, ed., R. C. Elderfield, Vol. 6, 1957, Wiley, New York. pp.502-517.
76. A. Rieche and E. Schmitz, *Chem. Ber.*, 1956, 89, 1254.
77. D. T. Collin, D. Hartley, D. Jack, L. H. C. Lunts, J. C. Press, A. C. Ritchie, and P. Toon, *J. Med. Chem.*, 1970, 13, 674.
78. R. Schröter and F. Möller, *Houben-Weyl*, XI/1, pp.341-731.
79. K.A.Schellenberg, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 3259.
80. B. Wojcik and H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, 56, 2419.
81. W. H. Hartung, *J. Am. Chem. Soc.*, 1928, 50, 3370; M. Rabinowitz in *The Chemistry of the Cyano Group*. ed., Z. Rappoport, Interscience, London, 1970, pp.319-331.
82. R. F. Nystrom, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 77, 2544.
83. *Drug Synthesis*, p.70; L. Beregi, P. Hugon, J. C. LeDouarec, and H. Schmitt, *French Pat.*, 1963, M1658. *Chem. Abstr.*, 1963, 59, 3831f.
84. T. Sheradsky, in *The Chemicty of the Azido Group*, ed., S. Patai, Interscience, London, 1971, pp.333-342.
85. C. A. VanderWerf, R. Y. Heisler, and W. E. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 1231.
86. W. A. Noyes and P. K. Porter, *Org. Synth Coll.*, 1932l, 1, 457; P. L. Salzberg and J. V. Supniewski, *Ibid.*, 119.
87. J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, London, 1973.

88. A. Amann, H. Koenig, P. C. Thieme, and H. Giertz, *Ger. Offen.*, 1974, 2, 310, 140; *Chem. Abstr.*, 1975, 82, 31115; H. Koenig, P. C. Thieme, and H. Giertz, *Ger. Offen.*, 1974, 2, 310, 141; *Chem. Abstr.*, 1975, 82, 31118.
89. T. Ishida and K. Wada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 337.
90. T. Ishida and K. Wada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1979, 323.
91. E.J. Corey, R.L. Danheiser, S.Chandrasekaran, P. Siret, G.E. Keck, J.-L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978,100, 8031.
92. E.J.Corey, J.-L. Gras, and P.Ulrich, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 809.
93. R. H. Mazur, J. M. Schlatter, and A. H. Goldkamp, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 2684.
94. J. M. Davey, A. H. Laird, and J. S. Morley, *J. Chem. Soc. (C)*, 1966, 555.
95. R. A. Boissonas, St. Guttmann, P.-A. Jaquenoud, and J.-P. Waller, *Helv. Chim. Acta*, 1956, 39, 1421.
96. S. Searles, H. R. Hays, and E. F. Lutz, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 2828; B. M. Trost, W. L. Schinski, and I. B. Mantz, *J. Org. Chem.*, 1969, 91, 4320.
97. J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 1958.
98. M. P. Mertes, P. E. Hanna, and A. A. Ramsey, *J. Med. Chem.*, 1970, 13, 125.
99. *Perfumes*, p.66; V. Grighard, *Compt. Rend.*, 1900, 130, 1322; A. Klages, *Ber.*, 1904, 37, 1721.
100. *Drug Synthesis*, p.45.
101. D. W. Adamson, *Brit. Pat.*, 1949, 624, 118. *Chem. Abstr.*, 1950, 44, 662h.
102. B. Lythgoe and Waterhouse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1979, 2429.
103. E. J. Corey and S. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 2647.
104. E. J. Corey and G. Schimidt, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 399.
105. M. S. Kharasch and O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Non-Metallic Substances*, Prentice-Hall, New York, 1954, pp.913-960 and 767-845.
106. K. Friedrich and K. Wallenfels, in *The Chemistry of the Cyano Group*, ed., Z. Rappoport, Interscience, London, 1970, pp.67-110. F. C. Schaeffer, *Ibid.*, pp.256-262.
107. R. Adams and A. F. Thal, *Org. Synth. Coll.*, 1932, 1, 107, 270. J. V. Suipniewski and P. L. Salzberg, *Ibid.*, 46; E. Rietz *Ibid.*, 1955, 3, 851.
108. L. A. Bigelow, *Org. Synth. Coll.*, 1932, 1, 136; E. A. Coulson, *J. Chem. Soc.*, 1934, 1406.
109. R. K. Smalley and H. Suschitzky, *J. Chem. Soc.*, 1964, 755.
110. *Perfumes*, p. 70; P. A. Levene and A. Walti, *J. Biol. Chem.*, 1931, 94, 367.

111. R. C. Huiston and A. H. Agett, *J. Org. Chem.*, 1941, 6, 123; T. G. Clarke, N. A. Hampson, J. B. Lee, J. R. Morley, and B. Scanlon, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 5685.
112. J. F. Bunnett and S. Sridharan, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 1458.
113. *Drug Synthesis*, p.44; H. Arnold, N. Brock, E. Kuhas, and D. Lorenz, *Arzneimittel-Forsch.*, 1954, 4, 189; *Chem. Abstr.*, 1954, 48, 7759e.
114. G. L. Dorough, H. B. Glass, T. L. Gresham, G. B. Malone, and E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, 63, 3100.
115. Защитные группы в органической химии. /Под ред. Дж. МакОми. -М.: Мир, 1976
116. Klouwen M.H., Boelens H., *Rec. trav. chim.*, 79, 1022 (1960).
117. Seikel M.K., *Org. Synth. Coll.*, Vol. 3, 262 (1955).
118. Gibson G.P., *J. Chem. Soc.*, 1923, 1269.
119. Haston R.C., Peterson W.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 3879 (1933).
120. Hodgson H.H., Moore F.H., *J. Chem. Soc.*, 1925, 1599.
121. Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб.2, с. 121.
122. Huston R.C., Neeley A.H., *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 2176 (1935).
123. Lowe G., Torto F.G., Weedon B.C.L., *J. Chem. Soc.*, 1958, 1855.
124. Buchka K., *Chem. Ber.*, 22, 829 (1889); Carpenter M.S., Easter W.M., Wood T.F., *J. Org. Chem.*, 16, 586 (1951).
125. Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб.1, с. 134.
126. Fuchs W., *Monatsh.*, 36, 113 (1915).
127. Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1949, сб.2, с. 273, 276.
128. Синтезы органических препаратов, ИЛ, М., 1953, сб.4, с. 375.
129. Brenans C., *Compt. rend.*, 138, 1504 (1904).
130. Hoffmann H., Horner L., Wippel H.G., Michael D., *Chem. Ber.*, 95, 523 (1962).
131. Bunnett J.F., Victor R.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 810 (1968).
132. Brown A.G., Lovie J.C., Thomson R.H., *J. Chem. Soc.*, 1965, 2355.
133. Horii Z., Hanaoka M., Kim S., Tamura Y., *J. Chem. Soc.*, 1963, 3940.
134. Handford B.O., Whalley W.B., *J. Chem. Soc.*, 1963, 3896.
135. Brown A.G., Thomson R.H., *J. Chem. Soc.*, 1965, 4292.
136. Fieser L.F., Holmes H.L., *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 2548 (1938); Pailer M., Bergthaller P., *Monatsh.*, 98, 579 (1967); Ruveda E.A., Albonico S.M., Priestap H.A., Deulofeu V., Pailer M., Gossinger E., Bergthaller P., *ibid.*, 99, 2349 (1968).
137. Kametani T., Ihara M., *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 530.
138. Kametani T., Fukumoto K., Yagi H., Iida H., Kikuchi T., *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 1178; Kametani T., Ihara M.I., Honda T., *ibid.*, 1970, 1060; Kametani T., Noguchi I., Saito K., Kaneda S., *ibid.*, 1969, 2036.

139. Kametani T., Yamaki K., Yagi H., Fukumoto K., Chem. Comm., 1969, 425.
140. MacLean I., Stevenson R., J. Chem. Soc. (C), 1966, 1717; Brown D., Stevenson R., J. Org. Chem., 30, 1759 (1965).
141. Crump J.W., Gornowicz G.A., J. Org. Chem., 28, 949 (1963); Baddeley G., Plant J., J. Chem. Soc., 1943, 525.
142. Pettit G.R., Piatak D.M., J. Org. Chem., 25, 721 (1960).

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1	4
МЕТОД РАСЧЛЕНЕНИЯ.....	4
ШАБЛОН ДЛЯ ПРОЕКТИРОВАНИЯ СИНТЕЗА.....	7
ГЛАВА 2	9
БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ: СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ	
СОЕДИНЕНИЙ	9
Расчленение и ВФГ	9
Синтоны	10
НУКЛЕОФИЛЬНОЕ АРОМАТИЧЕСКОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ.....	15
НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ГАЛОГЕНИДОВ	17
Смеси орто и пара продуктов.....	18
Методологические термины метода расчленения.....	20
ГЛАВА 3	20
СТРАТЕГИЯ I: ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ	20
Указания для выбора последовательности	
проведения реакций	21
Дополнение.....	32
ГЛАВА 4	47
ОТРЫВ ОДНОЙ ГРУППЫ	47
Карбонильные производные RCOX	48
Спирты, эфиры, алкилгалогениды и сульфиды.....	50
Эфиры и сульфиды.....	53
ГЛАВА 5	56
СТРАТЕГИЯ II: ХЕМОСЕЛЕКТИВНОСТЬ	56
ГЛАВА 6.....	63
ДВУХГРУППОВОЙ РАЗРЫВ C-X.....	63
1,1-Бифункциональные соединения.....	63
1,2-Бифункциональные соединения.....	67
1,3-Бифункциональные соединения.....	71
ГЛАВА 7.....	73
СТРАТЕГИЯ III: ИЗМЕНЕНИЕ ПОЛЯРНОСТИ, РЕАКЦИИ	
ЦИКЛИЗАЦИИ, ИТОГОВАЯ СТРАТЕГИЯ.....	73
Изменение полярности: синтез эпоксидов	
и α -галогенкарбонильных соединений.....	73
Реакции циклизации.....	77
Итоговая стратегия.....	79
ГЛАВА 8.....	83
СИНТЕЗ АМИНОВ.....	83
Первичные амины RNH_2	85
Другие пути получения аминов с использованием	

восстановления.....	87
Реагенты для синтона NH_2^-	88
ГЛАВА 9.....	89
СТРАТЕГИЯ VI: ЗАЩИТНЫЕ ГРУППЫ.....	89
ГЛАВА 10.....	97
ОДНОГРУППОВЫЕ С–С-РАЗРЫВЫ I: СПИРТЫ.....	97
Реагенты для карбонильного синтона.....	98
1,1 С-С разрывы.....	99
1,2 С-С Разрывы.....	105
Другие соединения, получаемые из спиртов.....	106
Повторение.....	108
ЛИТЕРАТУРА.....	110
ОБЩАЯ.....	110
СПЕЦИАЛЬНАЯ.....	110

МИТРОФАНОВ РОМАН ЮРЬЕВИЧ
СЕВОДИН ВАЛЕРИЙ ПАВЛОВИЧ

СТРАТЕГИЯ ПЛАНИРОВАНИЯ СИНТЕЗА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Часть 1

Ароматические соединения

Учебно-методическое пособие по курсу «Методы синтеза лекарственных средств» для студентов специальности «Биотехнология»

Редактор: Соловьева С.В.
Технический редактор: Трутнева Л.И.

Подписано в печать 23.10.2001. Формат 60x84 1/16.
Усл. п. л. - 6,98. Уч.-изд. л. -7,50.
Печать – ризография, многократно-копировальный
аппарат «RISO TR - 1510».

Тираж 70 экз. Заказ 2001- 91.
Издательство Алтайского государственного
технического университета.
656099, г. Барнаул, пр. Ленина, 46

Оригинал-макет подготовлен ВЦ БТИ АлтГТУ
Отпечатано на ВЦ БТИ АлтГТУ.
659305 г. Бийск, ул. Трофимова, 29.